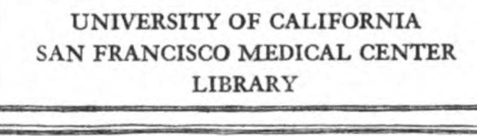
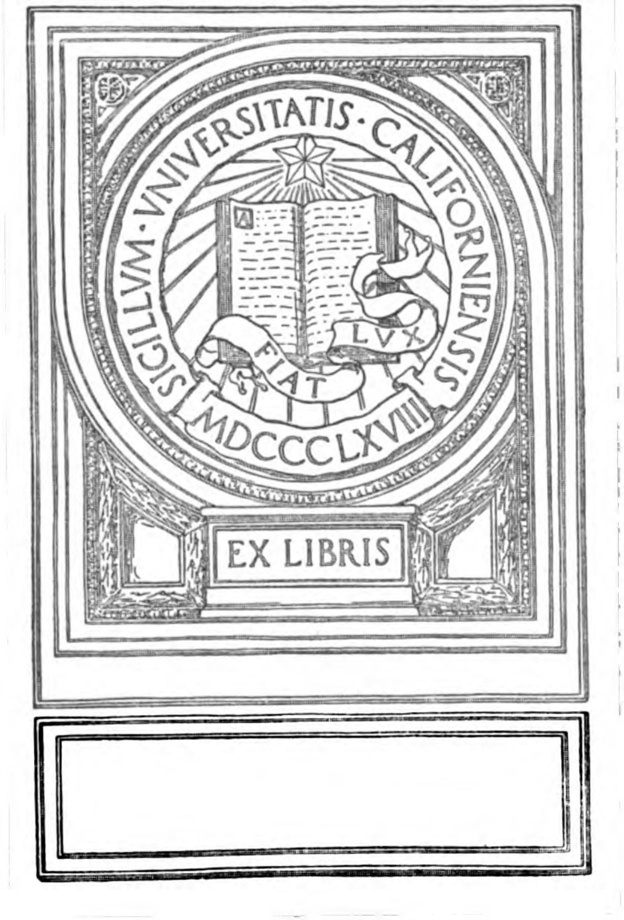

UC-NRLF
B 3 788 914


UNIVERSITY OF CALIFORNIA
SAN FRANCISCO MEDICAL CENTER
LIBRARY


SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS

ZEITSCHRIFT
FÜR
HYGIENE
UND
INFECTIONSKRANKHEITEN.

HERAUSGEGEBEN

VON

DR. R. KOCH, UND DR. C. FLÜGGE,

GEH. MEDICINALRATH UND DIRECTOR DES INSTITUTES FÜR INFECTIONSKRANKHEITEN ZU BERLIN,

O. Ö. PROFESSOR UND DIRECTOR DES HYGIENISCHEN INSTITUTES DER UNIVERSITÄT BRESLAU.

ZWEIUNDDREISSIGSTER BAND.

MIT ZAHLREICHEN ABBILDUNGEN IM TEXT UND ACHT TAFELN.



LEIPZIG,
VERLAG VON VEIT & COMP.
1899.





Druck von Metzger & Wittig in Leipzig.



Inhalt.

Ueber die Entwickelung der Malariaparasiten.

Von

R. Koch.

(Hierzu Taf. I—IV.)

Die Erforschung der Malariaätiologie hat drei wichtige Entdeckungen aufzuweisen:

1. die Entdeckung der Malariaparasiten durch Laveran;

2. die Entdeckung des Entwickelungsganges der Malariaparasiten innerhalb des eigentlichen Wirthes, d. h. im Körper des erkrankten Menschen durch Golgi und

3. die Entdeckung der Entwickelung der Malariaparasiten ausserhalb des menschlichen, bezw. thierischen Körpers im Zwischenwirth, in der Stechmücke durch Ross.

An jede dieser Hauptentdeckungen schliessen sich andere ergänzende Entdeckungen an, welche an und für sich recht werthvoll sind, aber jenen gegenüber, welche die Malariaätiologie in ihren Grundzügen festgelegt haben, doch nur eine secundäre Bedeutung beanspruchen können.

Anfangs hielt man die Malariaparasiten für Wesen, welche sehr einfach organisirt sind. Sie bestanden anscheinend nur aus einem Stückchen Plasma und wurden daher Plasmodien genannt. Man glaubte sogar Beziehungen zu den ebenso einfach gebauten Amöben annehmen zu müssen und einige Forscher waren hiervon so fest überzeugt, dass sie sich verleiten liessen, nach verdächtigen Amöben im Wasser und Boden von Malariagegenden zu suchen und natürlich auch zu finden.[1]

[1] Grassi und Feletti, *Centralblatt für Bakteriologie.* 1891. Bd. IX.



Nachdem aber Golgi gezeigt hatte, dass die Malariaparasiten einen bestimmten Entwickelungsgang im Blute durchmachen, welcher in einem ganz charakteristischen Theilungsprocess seinen Gipfelpunkt findet, hielt man es doch für angemessen, den Malariaparasiten eine höhere Stellung im System anzuweisen. Metschnikoff[1] sprach sich dahin aus, dass sie den Coccidien am nächsten stehen, und er hat offenbar damit das Richtige getroffen, wie die spätere Entdeckung des zweifachen Entwickelungsmodus der Coccidien durch R. Pfeiffer[2] und des Befruchtungsvorganges bei den Coccidien durch Simond[3] beweisen, da ganz analoge Vorgänge auch für die Malariaparasiten nachgewiesen werden konnten.

Obwohl also die Malariaparasiten den Coccidien sehr nahe verwandt sind, so weisen sie doch gewisse Merkmale auf, welche uns nöthigen, sie, wenigstens vorläufig, als eine für sich bestehende Gruppe der Protozoen anzusehen.

Sie sind sämmtlich im Beginn ihrer Entwickelung Schmarotzer, welche im Inneren oder an der Oberfläche der rothen Blutkörperchen leben und sich wie die Ablagerung von Pigment in ihrem Plasma erkennen lässt, von Bestandtheilen der rothen Blutkörperchen ernähren.[4] Die Coccidien sind dagegen Parasiten der Epithelialzellen und haben kein Pigment.

Die Malariaparasiten vermehren sich bei der endogenen[5] Entwickelung durch einfache Theilung, wobei keine Hüllmembran gebildet wird. Die Zahl der jungen Keime, welche nicht sichelförmig, sondern ei- oder kugelförmig gestaltet sind, ist eine beschränkte. Die Coccidien dagegen haben eine membranartige Hülle (Kapsel) und zerfallen bei der Theilung in zahlreiche Sichelkeime.

Besonders charakteristisch für die Malariaparasiten ist das Anfangsstadium der exogenen Entwickelung. Die Parasiten treten aus den rothen Blutkörperchen heraus und nehmen Kugelgestalt an. Es lassen sich alsdann an den freigewordenen Parasiten mit Hülfe der Romanowski'schen Färbung zwei verschiedene Formen unterscheiden. Die eine hat einen

[1] *Centralblatt für Bakteriologie.* 1887. Bd. I. S. 624.

[2] R. Pfeiffer, *Beiträge zur Protozoen-Forschung.* 1892. Hft. 1.

[3] *Annales de l'Institut Pasteur.* 1897. p. 545.

[4] Das Pyrosoma bigeminum, der Parasit des Texasfiebers, gehört offenbar nicht zur Gruppe der eigentlichen Malariaparasiten, obwohl es ebenfalls in oder auf den rothen Blutkörperchen seinen Sitz hat. Es bildet kein Pigment und weicht in seinem Entwickelungsgang wesentlich von den Malariaparasiten ab.

[5] Unter endogener Entwickelung verstehe ich die Veränderungen, welche der Parasit im ursprünglichen Wirth, also im Blute des malariakranken Menschen oder Thieres durchmacht, unter exogener Entwickelung seine Veränderungen im Zwischenwirth.



grossen und compacten Chromatinkörper, während ihr Plasma nur schwach gefärbt wird, die andere dagegen hat kräftiger gefärbtes Plasma und weniger Chromatin. Bei der ersteren Form tritt das Chromatin in Gestalt von Fäden aus dem Körper des Parasiten heraus. Diese Fäden, welche sich nur in beschränkter Zahl bilden, sind Spermatozoen, welche zur Befruchtung der chromatinarmen Parasiten dienen. Nach der Befruchtung verwandeln sich letztere in würmchenartige Gebilde.

Auch die weiteren Entwickelungsstadien der Malariaparasiten verlaufen in einer von den ihnen nahestehenden Mikroorganismen verschiedenen Weise. Aber die angegebenen Kennzeichen genügen vollkommen, um die Grenzen der Malariaparasiten von den ihnen benachbarten Gruppen scharf abzugrenzen.

Zu den echten Malariaparasiten, welche den angegebenen Merkmalen entsprechen, sind bis jetzt folgende Arten zu rechnen:

1. Der Parasit des quartanen Fiebers.

2. Der Parasit des tertianen Fiebers.

Beide sind durch die Untersuchungen von Golgi hinreichend charakterisirt.

3. Der Parasit des Tropenfiebers (von den italienischen Forschern als Aestivoautumnalfieber bezeichnet). Für diesen Parasiten ist durch Marchiafava und seine Schüler nachgewiesen, dass er eine besondere Art bildet und einen analogen endogenen Entwickelungsgang besitzt, wie die Parasiten des quartanen und tertianen Fiebers.

Alle übrigen Arten von Malariaparasiten, welche beim Menschen vorkommen sollen und als Haemamoeba praecox, Haemamoeba immaculata, Parasiten der unregelmässigen Fieber u. s. w. beschrieben sind, entbehren einer ausreichenden Charakteristik. Sie gehören, wie sich jetzt wohl schon mit Bestimmtheit behaupten lässt, sämmtlich zu Nr. 3.

4. Der malariaartige Parasit der Affen. Derselbe wurde von mir bei afrikanischen Affen entdeckt. Er ist morphologisch den menschlichen Parasiten, und zwar am meisten demjenigen des Tertianfiebers nahestehend. Eine genauere Beschreibung desselben wird von Prof. Kossel in dieser Zeitschrift gegeben werden.

5. Proteosoma Grassii (Labbé). Von Grassi im Blute von Vögeln entdeckt und durch Labbé als besondere Art abgegrenzt.

6. Halteridium Danilewskyi (Labbé). Ein ebenfalls im Vogelblute lebender Parasit, dessen verschiedene Entwickelungsstadien von Danilewsky als verschiedene Arten beschrieben, von Labbé zu einer Art zusammengefasst sind.



Bei der vermehrten Aufmerksamkeit, welche diesen Parasiten in letzter Zeit gewidmet wird, ist zu erwarten, dass die Zahl der bekannten Arten bald eine erheblich grössere sein wird. Vielleicht gehören dazu die von Kolle[1] bei Rindern und die von Dionisi[2] bei Fledermäusen gefundenen Blutparasiten.

Die zur Gruppe der echten Malariaparasiten gehörigen Mikroorganismen zeigen, soweit sie bisher erforscht sind, in ihrem Entwickelungsgange eine sehr weit gehende Analogie. Es lassen sich zwar die einzelnen Arten stets aus einander halten, namentlich wenn man sich nicht auf die Beobachtung eines einzigen Entwickelungsstadiums beschränkt; aber alle die Eigenthümlichkeiten, auf welche oben hingewiesen wurde, kehren bei jeder Art wieder, und wir sind deswegen nach den bisherigen Erfahrungen zu der Voraussetzung berechtigt, dass, wenn es gelingt, die Entwickelungsgeschichte einer Art zu verfolgen oder in irgend welchen Punkten zu ergänzen, auch für alle übrigen Arten analoge Verhältnisse zu erwarten sind. Wenn z. B. gefunden wird, dass Halteridium und Proteosoma nach der Befruchtung in würmchenartige Gebilde übergehen, so müssen wir annehmen, dass derselbe Vorgang auch bei den drei Parasiten der menschlichen Malaria vorkommen und schliesslich einmal gefunden werden muss. Oder wenn das Proteosoma nach dem Würmchenstadium am Magen der Stechmücke coccidienähnliche Kugeln bildet, welche Sichelkeime produciren, so ist vorauszusetzen, dass auch alle übrigen zu dieser Gruppe gehörigen Parasiten das Coccidienstadium und Production von Sichelkeimen in Stechmücken oder einem anderen geeigneten Zwischenwirth durchmachen müssen. Es liegt auf der Hand, wie ausserordentlich wichtig unter diesen Umständen das Studium der thierischen Malariaparasiten, mit welchen leichter zu experimentiren ist als mit den menschlichen, sein muss. Alles was an ersteren gefunden wird, gilt in analoger Weise auch für die letzteren.

Von solchen Voraussetzungen ausgehend, habe ich mich, als ich aus den Tropen zurückkehrte und keine malariakranken Menschen mehr für meinen Studien zur Verfügung hatte, ohne Verzug der Untersuchung der Malaria bei Thieren zugewendet. Hierbei sind mir die Herren Prof. R. Pfeiffer und Prof. H. Kossel behülflich gewesen. Ersterer hauptsächlich bei den Untersuchungen über Proteosoma, letzterer bei denjenigen über Halteridium. Viel Neues haben unsere Arbeiten zwar nicht zu Tage

[1] Kolle, Ueber einen neuen pathogenen Parasiten im Blute der Rinder in Süd-Afrika. *Diese Zeitschrift.* Bd. XXVII.

[2] Dionisi, I parassiti endoglobulari dei pipistrelli. *Atti della Reale Accademia dei Lincei.* 1898. Vol. VII. Figg. 8 u. 9.



gefördert. Aber es ist uns doch gelungen, die Entdeckungen Anderer, welche bis dahin ohne rechten Zusammenhang geblieben waren, zu bestätigen, in einigen Punkten zu ergänzen und, worauf wir besonderen Werth legen, in ihrem Zusammenhange soweit zu verfolgen, als es an dem uns zu Gebote stehenden Material möglich war.

I. Halteridium.

Dieser Parasit findet sich bei Vögeln, und zwar bei vielen verschiedenen Arten. Danilewsky hat schon darauf aufmerksam gemacht, dass fast nur die sogenannten Nesthocker (Raubvögel, Klettervögel, Singvögel, Tauben) mit Halteridium inficirt gefunden werden. Ich kann dies vollkommen bestätigen, da ich unter Hunderten von Vögeln, welche ich untersuchte, das Halteridium stets bei Nesthockern angetroffen habe. Nur einmal wurden bei einem Rebhuhn (Ostafrika) einige Exemplare von Halteridium gefunden. Besonders bevorzugt werden von den Parasiten die Tauben, sowohl die Haustauben, wie die zahlreichen Arten von wilden Tauben. Recht häufig habe ich sie ferner gesehen bei Sperlingen, Finken, Hähern, kleinen Raubvögeln. Sehr merkwürdig ist die örtliche Verbreitung des Halteridium. In den Tropen und in subtropischen Ländern trifft man nur wenige Tauben, welche nicht mit Halteridium inficirt sind. In Südafrika, in Bombay, in Ostafrika, und zwar nicht nur an der Küste, sondern auch im Inneren des Landes habe ich fast bei allen daraufhin untersuchten Tauben den Parasiten recht oft in sehr grosser Anzahl gefunden. In Italien war das Vorkommen schon nicht mehr so regelmässig. Tauben, welche aus der Campagna, d. h. aus der Umgebung von Rom gekauft waren, hatten zum grossen Theil den Parasiten in ihrem Blute, Tauben aus Rom selbst waren dagegen sämmtlich frei davon. In Norddeutschland, wo das Halteridium bei anderen Vögeln oft genug vorkommt, war es uns nicht möglich, auch nur eine einzige inficirte Taube aufzutreiben. Prof. Frosch hat 69 Tauben aus 19 verschiedenen Orten Norddeutschlands untersucht und nicht ein Thier gefunden, welches Halteridium hatte.[1]

Etwas Aehnliches liess sich in Bezug auf Sperlinge constatiren. Unter den Sperlingen der römischen Campagna hatten ungefähr 50 Procent Halteridien. Von 74 Sperlingen, welche in der Umgebung von Berlin

[1] Vgl. die damit übereinstimmenden Beobachtungen von Laveran. Derselbe fand Halteridien bei Tauben, welche aus Toscana bezogen waren, aber trotz wiederholter Versuche niemals bei französischen Tauben, obwohl das Halteridium bei anderen Vögeln in Frankreich vorkommt. — Laveran, *Traité du paludisme.* 1898. p. 453.



gefangen waren, enthielt kein einziger den Parasiten. Dagegen wurden die zur selben Zeit und aus derselben Gegend bezogenen Buchfinken (Fringilla caelebs L.) fast ohne Ausnahme stark inficirt gefunden. Ebenso erwiesen sich in der Nähe von Berlin aus dem Neste genommene Baumfalken (Falco subbuteo L.) sehr stark inficirt.

Ein anderes bemerkenswerthes Verhalten zeigt das Halteridium insofern, als es bisher nur ausnahmsweise gelungen ist, dasselbe von einem Thier auf das andere zu übertragen. In 83 sehr sorgfältig angestellten Experimenten, welche di Mattei[1] zur Uebertragung der Halteridien von Tauben auf Tauben machte, wurde kein einziges Thier inficirt. Auch uns ist es trotz zahlreicher Versuche niemals geglückt, die Halteridien von Finken, Falken und italienischen Tauben auf hiesige Tauben und Sperlinge zu übertragen. Wenn man mit Halteridien experimentiren will, bleibt daher nichts anderes übrig, als eine Anzahl Vögel zu untersuchen, bis man geeignete Thiere herausfindet. In unseren Gegenden bieten Finken und Baumfalken die meiste Aussicht, aber auch nur während der warmen Jahreszeit. Gegen den Herbst und Winter zu nimmt die Zahl der Parasiten erheblich ab und schliesslich können sie ganz verschwinden. In südlichen Ländern fällt es nicht schwer, jeder Zeit unter Tauben und Sperlingen Thiere mit sehr zahlreichen Halteridien im Blute zu finden.

Bei der Untersuchung des Blutes solcher Thiere finden sich, auch wenn sie wiederholt und zu ganz verschiedenen Zeiten geschieht, vorwiegend ausgewachsene Parasiten, welche bereits die charakteristische hantelförmige Gestalt erreicht haben (Taf. I, Fig. 1). Junge Parasiten werden zwar gelegentlich auch angetroffen, bleiben aber fast immer in der Minderzahl. Theilungszustände, wie sie beim Proteosoma und den verschiedenen Arten der menschlichen Malaria regelmässig zu beobachten sind, kennt man vom Halteridium bis jetzt nicht. Alles was man dafür gehalten und als solche abgebildet hat, entspricht nicht den Theilungsformen der anderen Malariaparasiten. Auch uns sind öfters Parasiten begegnet, welche an den kolbigen Enden ein traubenförmiges Aussehen zeigten und den Anschein erweckten, als ob ein beginnender Theilungsprocess vorliegen könne. Aber es zeigte sich stets, wenn derartige Parasiten mit dem Romanowsky'schen Färbungsverfahren behandelt wurden, dass der Chromatinkörper an dieser scheinbaren Theilung nicht betheiligt war. Als eine echte Theilung würde man es nur dann gelten lassen können, wenn die aus der Theilung hervorgehenden jungen Parasiten einen entsprechenden Antheil von Chromatin erhalten hätten, was hier nicht der Fall war. Auch fehlte das charakteristische Zusammenballen

[1] *Riforma medica*, 1891 und *Arch. per le sc. med.* 1895.



des Pigmentes, welches die anderen Malariaparasiten bei der Theilung niemals vermissen lassen. Selbst in den inneren Organen, insbesondere in der Milz und im Knochenmark von Halteridiumvögeln konnten trotz vielfacher Untersuchungen keine Theilungsformen gefunden werden. Ueber den endogenen Entwickelungsgang des Halteridium schwebt somit noch ein gewisses Dunkel und wir können diesen Lebensabschnitt des Parasiten für die ätiologischen Studien, wenigstens vorläufig nicht verwerthen. Dagegen ist uns das Halteridium für die Erforschung eines anderen Abschnittes, nämlich für die ersten Stadien der exogenen Entwickelung von der grössten Bedeutung, da wir dieselben gerade bei diesem Parasiten unmittelbar unter dem Mikroskop verfolgen können.

Um für diesen Zweck genügende Präparate zu gewinnen, empfiehlt es sich, Vogelblut mit so zahlreichen Parasiten zu benutzen, dass in jedem Gesichtsfeld mehrere inficirte Blutkörperchen zu finden sind. Die Beobachtung des Entwickelungsvorganges gelingt damit öfters schon unter den einfachsten Bedingungen, nämlich in einem Bluttröpfchen, welches auf den Objectträger gebracht und mit dem Deckglase bedeckt ist. Aber zweckmässiger ist es, wie Kossel gefunden hat, in folgender Weise zu verfahren, namentlich wenn es sich um länger dauernde Beobachtungen handelt.

Man bereitet sich eine Mischung von Vogelblutserum, z. B. Taubenserum, mit 0·6 Procent Kochsalzlösung, und zwar im Verhältniss von 1 Procent Serum auf 9 Procent Kochsalzlösung. Von diesem Gemisch wird ein flacher Tropfen auf das Deckglas gebracht und eine geringe Menge des Halteridienblutes — etwa so viel wie an der Spitze eines Platindrahtes hängen bleibt — hinzugesetzt. Die weitere Entwickelung der Parasiten kann alsdann im hohlen Objectträger oder in der Weise verfolgt werden, dass eine Anzahl so beschickter Deckgläser in der feuchten Kammer gehalten und der Reihe nach frisch oder getrocknet und gefärbt untersucht werden. Es ist nicht nothwendig, dass die Präparate bei Bruttemperatur gehalten werden, die gewöhnliche Zimmertemperatur genügt vollkommen. In einem gut gelungenen Präparate gehen die Veränderungen der Parasiten verhältnissmässig schnell vor sich. Schon nach wenigen Minuten gehen die Parasiten aus der langgestreckten hantelförmigen in eine kugelrunde Gestalt über. Das rothe Blutkörperchen erscheint dann noch unverändert, aber sehr bald darauf löst sich die Hämoglobinmasse des Körperchens in der umgebenden Flüssigkeit auf, so dass sie unter den Augen des Beobachters plötzlich zu verschwinden scheint. In Folge dessen wird der kugelförmige Parasit frei; er bleibt zunächst noch neben dem Kern des rothen Blutkörperchens, welcher zurückgeblieben ist, regungslos liegen. Innerhalb der nächsten Minuten

erscheinen dann aber 4 bis 8 fadenförmige, lebhaft bewegliche Gebilde an seinem Rande. Eine kurze Zeit bleiben diese Fäden mit dem Parasiten im Zusammenhange und werfen die in der Nähe befindlichen Blutkörperchen durch kräftige, peitschenartige Bewegungen hin und her, bald darauf reissen sie sich los und schwimmen davon. Das Aussehen des Parasiten gleicht, wenn er mit den beweglichen Fäden besetzt ist, einigermassen demjenigen eines mit Geisselfäden versehenen Infusorium und man hat deswegen die eigenthümlichen Gebilde für Geisselfäden, d. h. für Fortbewegungsorgane gehalten. Aber schon daraus, dass der Parasit trotz der sehr kräftigen Bewegungen der Fäden sich nicht von der Stelle rührt, hätte sich das Irrige dieser Auffassung ergeben müssen. Nun kommt aber noch hinzu, dass die Fäden sich loslösen und selbstständig fortbewegen, ferner, dass nur ein Theil der Parasiten die beweglichen Fäden bildet, ein anderer Theil dagegen ohne solche bleibt. Alles dies musste den Verdacht erregen, dass es sich hier nicht um den Uebergang des Parasiten aus einem Ruhezustand in eine bewegliche Form, sondern um etwas ganz Anderes, um einen Copulationsvorgang handelt. Und so ist es in der That. Wenn die Parasiten vor und namentlich nach ihrem Uebergange in die Kugelform und im Beginn der Fadenbildung mit dem Romanowsky'schen Färbungsverfahren behandelt werden, dann sind sofort ganz bestimmte Unterschiede wahrzunehmen, und zwar lassen sich zwei Kategorieen unterscheiden (Taf. I, Figg. 2, 3, 4). Die eine hat einen grossen und compacten Chromatinkörper und blass blau gefärbtes Plasma, die andere einen kleinen und aufgelockerten Chromatinkörper und kräftig blau gefärbtes Plasma. Nur an den Parasiten der ersteren Kategorie entstehen die beweglichen Fäden, und zwar in der Weise, dass das Chromatin an die Peripherie der Kugel tritt und die Fäden unmittelbar aus ihrer Substanz hervorgehen lässt (Taf. I, Figg. 5, 6, 7). Die Fäden sind nicht präformirt, sondern entstehen erst in dem Augenblicke, wo sie ausserhalb des Parasitenkörpers sichtbar werden. An den lebenden Parasiten lässt sich nun auch das weitere Schicksal der fertigen und durch Ablösung von den Parasiten selbstständig gewordenen Fäden ohne Schwierigkeit verfolgen (Taf. I, Figg. 8, 9). Dieselben dringen nämlich, wie man unmittelbar unter dem Mikroskope beobachten kann, sobald sie auf einen Parasiten der zweiten Kategorie, welche bis dahin ganz unverändert geblieben sind, treffen, in diesen ein.

Diese Vorgänge nehmen 10 bis 20 Minuten in Anspruch. Die beweglichen Fäden sind dann zur Ruhe gekommen und es herrscht nun scheinbar wieder Ruhe. Dies dauert jedoch nicht lange. Etwa 30 bis 45 Minuten vom Beginn der Beobachtung an gerechnet wird man an den Parasiten der zweiten Kategorie, welche die Fäden aufgenommen haben,



eine Anfangs kaum merkbare, aber in kurzer Zeit immer deutlicher werdende Veränderung wahrnehmen. Zuerst wölbt sich die Peripherie des kugelförmigen Parasiten an einer Stelle ein wenig hervor, dann wird die Hervorwölbung immer stärker, sie nimmt eine zapfenartige Gestalt an und wächst zusehends zu einem wurmförmigen Körper, welcher fast immer hornartig gekrümmt ist. In diesem Stadium sieht der Parasit fast so aus, wie manche keimende Pflanzensamen, aus denen der leicht gekrümmte Wurzelkeim hervortritt (Taf. I, Figg. 10, 11, 12, 14). Die weitere Entwickelung geht dann in der Weise vor sich, dass das wurmförmige Gebilde sich mehr und mehr aus der ursprünglichen Kugel herauswindet und schliesslich als ein fertiges Würmchen sich von den Resten der Kugel losmacht (Taf. I, Figg. 13, 14). Diese Reste bestehen im Wesentlichen aus dem Pigment, welches das Halteridium in seinem Plasma als unverdauliche Reste seiner Nahrung angehäuft hatte und welches nun als todte Masse zurückbleibt. In dem Würmchen lassen sich, wenn es nach Romanowsky gefärbt wird, drei verschiedene Bestandtheile unterscheiden. Zunächst ein schön rubinroth gefärbter, mässig grosser Chromatinkörper, dann das bläulich gefärbte Plasma, welches den bei Weitem grössten Theil des Parasiten bildet, und drittens im Plasma unregelmässig vertheilte, ungefärbt bleibende, kreisförmig gestaltete Flecken (Taf. I, Fig. 15). Mitunter finden sich im Plasma vereinzelte Pigmentkörnchen, welche offenbar noch aus dem Halteridium stammen. In der Regel sind aber die eben geschilderten Würmchen ganz frei von Pigment. Erst einige Zeit später sind, wie Prof. Frosch gefunden hat, von Neuem Pigmentkörnchen im Plasma der Würmchen zu bemerken. Da inzwischen die Würmchen auch an Grösse zugenommen haben, so ist wohl anzunehmen, dass sie nach ihrem Freiwerden noch Hämoglobin als Nahrung aufgenommen und in Folge dessen von Neuem Pigment abgelagert haben. Diese Beobachtung hat insofern eine Bedeutung, als, wie wir später sehen werden, die Würmchen in die coccidienartigen Kugeln übergehen, welche regelmässig eine gewisse Menge von Pigment enthalten. Es musste aber die Entstehung dieses Pigmentes räthselhaft bleiben, so lange man nur das pigmentfreie Stadium der Würmchen kannte.

Die Würmchen zeigten bei unseren Untersuchungen nur sehr geringe Eigenbewegungen. Sehr langsames Strecken und Krümmen, sowie ebenso träge Drehbewegungen waren Alles, was sich erkennen liess.

Zu einer weiteren Entwickelung der Würmchen im hängenden Tropfen oder in der feuchten Kammer kam es nicht. Man konnte sie Tage lang beobachten, ohne dass etwas Weiteres aus ihnen geworden wäre. Schliesslich starben sie ab und zerfielen in formlose Massen.



Mit Rücksicht auf die Entwickelung des Proteosoma ist anzunehmen, dass die weiteren Veränderungen des Halteridium in einem Zwischenwirth vor sich gehen müssen. Es ist deswegen wohl ziemlich aussichtslos, mit der Beobachtung im hängenden Tropfen weiter zu kommen, als hier geschildert wurde. Auf jeden Fall hat uns die Untersuchung des Halteridium in diesem so besonders wichtigen Stadium gelehrt, dass die Malariaparasiten neben der endogenen einfachen Fortpflanzung durch Theilung eine zweite exogene Fortpflanzung besitzen, welche sich als auf einem sexuellen Vorgange beruhend auf einer höheren Stufe bewegt.

Wir werden dementsprechend in Zukunft nicht mehr von Geisselkörpern und Flagellaten der Malariaparasiten sprechen können, sondern werden zwischen weiblichen und männlichen Parasiten zu unterscheiden haben, von welchen letztere Spermatozoen entwickeln, die zur Befruchtung der weiblichen Elemente bestimmt sind.

Nachdem wir die vorstehenden Untersuchungen bereits vollkommen abgeschlossen hatten, stellte sich heraus, dass schon von anderer Seite ähnliche, zum Theil auch gleiche Beobachtungen gemacht und beschrieben sind.

Dass die Spermatozoen des Halteridium unmittelbar aus dem Chromatin hervorgehen, hat Sakharoff bereits gesehen.[1] Von seinen Photogrammen lässt allerdings nur eins (Fig. 10) den Vorgang deutlich erkennen. Es scheint ihm die Färbung des Chromatins und der Spermatozoen doch nur unvollkommen gelungen zu sein und er hat in Folge dessen auch nicht die richtige Deutung gefunden. Sakharoff hält nämlich die Vorbereitung der Parasiten zur sexuellen Fortpflanzung für einen Theilungsvorgang und fasst die Bildung der Spermatozoen als Karyokinese und die Spermatozoen selbst als Chromosomen auf. Er glaubt, dass die Karyokinese durch Kältewirkung gestört und dass das Freiwerden der Chromosomen ein abnormer Process sei. Dementsprechend hält er auch eine weitere Entwickelung der Chromosomen, nachdem sie sich vom Protoplasma getrennt haben, für unmöglich.

Simond[2] ist dagegen wohl der Erste gewesen, welcher bei den den Malariaparasiten so nahe verwandten Coccidien die vermeintlichen Geiseln richtig als Spermatozoen erkannt hat.

Das Würmchenstadium des Halteridium ist von Danilewsky[3] zuerst gesehen. Die von ihm gegebenen Abbildungen (Figg. 4 und 5) zeigen

[1] *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XVIII. Nr. 12 u. 13. — *Annales de l'Institut Pasteur.* 1893. Nr. 12.

[2] *Annales de l'Institut Pasteur.* 1897. Nr. 6.

[3] Danilewski, *La Parasitologie comparée du sang.* I. Charkoff 1889.



die charakteristische Krümmung des Würmchens, wenn es im Begriff ist, sich aus dem kugelförmig gewordenen Parasiten herauszuwinden. Sie stimmen mit unseren Beobachtungen vollkommen überein (vgl. die beigefügten Photogramme). Danilewsky hielt diese Gebilde indessen für selbstständige Parasiten, welche zufällig neben dem Halteridium im Vogelblute gefunden wurden, ebenso wie er auch die spermatozoenbildenden, männlichen Parasiten als eine besondere Art auffasste und Polimitus sanguis avium nannte. Von dem wahren Zusammenhange zwischen diesen verschiedenen Formen und ihrer Bedeutung hatte er offenbar keine Ahnung.

Am vollständigsten sind die Untersuchungen von Mac Callum.[1] Er hat den Unterschied zwischen den männlichen und weiblichen Formen des Halteridium erkannt und hat den Befruchtungsvorgang, sowie die Bildung der Würmchen gesehen.[2]

II. Proteosoma.

Das Proteosoma ist vom Halteridium, wenigstens in den erwachsenen Formen, leicht zu unterscheiden. Während das Halteridium nicht im Stande ist, den Kern des rothen Blutkörpers aus seiner Lage zu verdrängen und deswegen, sich ihm anschmiegend, die hantelförmige Gestalt annehmen muss, drängt das Proteosoma, sobald es heranwächst, den Kern zur Seite. Letzterer wird dabei nach einem der Pole des Blutkörpers geschoben und zugleich um seine Axe gedreht, so dass er quer gelagert erscheint. Es entsteht dadurch ein ganz charakteristisches Bild, welches nur dem mit Proteosoma inficirten Blutkörper eigen ist (Taf. II, Figg. 1, 2). Mitunter begegnet man auch inficirten rothen Blutkörpern, deren Kern ganz verschwunden ist. Vermuthlich ist er in diesem Falle durch den Parasiten völlig herausgedrängt. Aufgezehrt wird der Kern vom Parasiten nicht, da man sonst gelegentlich theilweise zerstörte Kerne sehen müsste, was nicht der Fall ist; wenn sie neben dem Parasiten vorhanden sind, sind sie stets unverändert.

Das Proteosoma ist bisher nur in südlichen Ländern beobachtet. In Deutschland ist es, soweit mir bekannt ist, noch niemals gefunden. Nur

---

[1] *The Journal of experimental medicine.* 1898. Bd. III. Nr. 1.

[2] Gegenüber einer voreiligen und gänzlich überflüssigen Reclamation Nuttall's (*Deutsche med. Wochenschrift,* 1899, Nr. 8) in Bezug auf die Priorität Mac Callum's möchte ich ausdrücklich bemerken, dass unsere Untersuchungen über das Halteridium vollständig beendigt waren, als wir von der Arbeit Mac Callum's Kenntniss erhielten, also in keiner Weise davon beeinflusst sein konnten. Die Priorität der Veröffentlichung gebührt selbstverständlich Mac Callum.



in einem Falle hat Prof. Frosch bei einigen Sperlingen, welche in Weissensee bei Berlin gefangen waren, Parasiten im Blute beobachtet, welche anscheinend Proteosomen waren. Leider gelangen Uebertragungsversuche nicht und es liess sich in Folge dessen die Identität dieser Parasiten mit dem italienischen Proteosoma nicht mit voller Sicherheit feststellen.

Für unsere Untersuchungen benutzten wir Proteosomen, welche im Blute von Stieglitzen und Sperlingen, aus der weiteren Umgebung Roms stammend, gefunden waren. Auch in dieser Gegend waren die mit Proteosoma inficirten Vögel nicht häufig. Wir erhielten sie nur von wenigen, ganz bestimmten Stellen, während sie in den übrigen Theilen der Campagna Romana zu fehlen schienen.

Sobald wir erkannt hatten, dass die Beschaffung der inficirten Vögel nicht so leicht war, wie beim Halteridium, versuchten wir, um hinreichendes Untersuchungsmaterial stets zur Hand zu haben, die Proteosomen auf andere Vögel zu übertragen, was glücklicher Weise auch ohne zu grosse Schwierigkeiten gelang. Prof. Pfeiffer hat hierüber umfangreiche Versuche angestellt und ist zu folgenden Ergebnissen gelangt.

Römische sowohl als deutsche Sperlinge erkrankten nach der Infection, welche durch Einspritzung verdünnten Proteosomenblutes in den Brustmuskel bewerkstelligt wurde, ohne Ausnahme, doch in sehr verschiedenem Grade. Manche waren sichtlich nicht krank und es erforderte sorgfältige mikroskopische Untersuchung, um die Parasiten und damit das Vorhandensein der Krankheit nachzuweisen. Bei anderen Sperlingen, welche in der nämlichen Weise und mit demselben Blute inficirt waren, verlief die Krankheit dagegen sehr schwer und endete dann in der Regel mit dem Tode. In solchen Fällen sassen die Thiere mit gesträubtem Gefieder still in einer Ecke, ohne Futter oder Wasser zu sich zu nehmen. Das Blut war sehr reich an Parasiten, so dass unter Umständen fast sämmtliche rothen Blutkörper mit Parasiten besetzt waren. Zwischen diesen beiden Extremen finden sich alle Uebergänge. Das Incubationsstadium dauerte meistens bis zum 4. Tage. Die Höhe der Krankheit trat zu sehr verschiedener Zeit ein, gewöhnlich aber nicht vor dem 14. Tage. Dann fingen, sofern die Krankheit nicht tödtlich verlief, die Krankheitserscheinungen an langsam abzunehmen, und nach 3 bis 4 Wochen waren die Vögel wieder vollkommen gesund.

Canarienvögel sind sehr empfänglich. Es wurden weit über 100 derselben inficirt, ohne dass die Infection einmal misslungen wäre. Bei diesen Vögeln dauert die Incubation ebenfalls etwa 4 Tage; der weitere Verlauf der Krankheit ist dann aber kürzer und schwerer, als bei den Sperlingen. Die Höhe der Krankheit fällt schon auf den 8. bis 10. Tag.

Am 12. Tage sind die vorher sehr zahlreichen Parasiten bereits selten geworden und vom 14. Tage ab verschwunden. Da bei den Canarienvögeln die Krankheit eine so scharf begrenzte Dauer hatte, so konnten dieselben nach überstandener Krankheit auf eine etwa vorhandene Immunität geprüft werden. Es ist dies an 12 Thieren versucht. Sie erhielten 4 Wochen nach überstandener Infection eine zweite reichliche Einspritzung von Proteosomenblut. Darnach blieben 10 Vögel ganz gesund und es konnten niemals Parasiten in ihrem Blute nachgewiesen werden. 2 Vögel erkrankten leicht. Es zeigte sich also, dass nach überstandener Proteosomenkrankheit eine ganz ausgesprochene Immunität zurückbleibt.

Von anderen Vogelarten verhalten sich die Stieglitze ebenso wie die Sperlinge,

Kreuzschnäbel zeigten einen mittleren Grad von Empfänglichkeit.

Rothkehlchen konnten leicht inficirt werden, erkrankten aber nur in sehr geringem Grade.

Alle übrigen Vogelarten widerstanden der Infection. So namentlich die Tauben. Ferner verschiedene Drosselarten, Krähen, Buchfinken, mehrere Meisenarten, Lerchen, Neuntödter. Auch ein Affe wurde vergeblich zu inficiren versucht.

Wir wählten für unsere Uebertragungsversuche vorzugsweise Kanarienvögel, weil bei diesen Irrthümer durch spontane Infection wohl mit vollkommener Sicherheit ausgeschlossen werden konnten.

Das Proteosoma eignet sich aus mehrfachen Gründen von allen uns zu Gebote stehenden Parasiten dieser Gruppe bei Weitem am besten zum Studium der Entwickelungsgeschichte der Malariaparasiten.

Schon die leichte Uebertragungsfähigkeit erleichtert das Experimentiren damit in hohem Grade. Ausserdem gestattet aber das Proteosoma einen fast vollkommenen Einblick in den zweifachen Vorgang der Fortpflanzung, sowohl in den endogenen der einfachen Theilung, als auch in den exogenen der sexuellen Vermehrung.

Wenn man das Blut eines Vogels untersucht, welcher an der Proteosomenkrankheit schwer leidet, dann findet man im Blute desselben in der Regel die Proteosomen in allen Stadien der endogenen Entwickelung, von den kleinsten Parasiten, welche in Gestalt eines kreisförmigen oder ovalen Plasmakörperchens neben dem Kern des Blutkörpers liegen, bis zu den völlig entwickelten Parasiten, welche den Kern zur Seite gedrängt haben. In den jüngsten Formen ist noch kein Pigment zu erkennen, sie bieten wenig Charakteristisches und könnten leicht mit anderen indifferenten Körperchen verwechselt werden, welche sich zufällig der Oberfläche des Blutkörpers angeheftet haben. Aber sobald man die Romanowsky-Färbung anwendet, tritt die wahre Natur des Parasiten sofort zu Tage.



Selbst die kleinsten Parasiten sind mit einem verhältnissmässig grossen Chromatinkern versehen, dessen leuchtend rubinrothe Farbe, umgeben vom bläulichgefärbten Plasma, gar nicht zu verkennen ist. Je grösser der Parasit wird, um so reicher wird er an feinkörnigem Pigment. Die erwachsenen Parasiten sind von rundlicher Gestalt und kommen an Grösse und Aussehen den menschlichen Tertian- und Quartanparasiten sehr nahe.

Ziemlich häufig findet sich im Blute auch die höchste Stufe der endogenen Entwickelung, nämlich die Theilung des Parasiten. Dieselbe beginnt damit, dass das Pigment, welches bis dahin ziemlich gleichmässig in der Substanz des Parasiten vertheilt ist, sich zusammenballt und dass zugleich eine Zerklüftung des Plasmas sich vollzieht. Das Plasma zerfällt in der Regel zuerst in 4, dann in 8 und schliesslich durch immer weiter gehende Theilung in 16 Theile, von denen jeder aus einem Stückchen Chromatin und einem kaum merklichen Antheil von Plasma besteht (Taf. II, Figg. 3, 4, 5). Die so entstandenen Theilkörper sind die jungen Parasiten, welche sich sehr bald von einander trennen, sich neuen Blutkörpern anheften und den Kreislauf von Neuem beginnen. Das Pigment bleibt als todte Masse zurück. Im Zustande der Theilung hat das Proteosoma die grösste Aehnlichkeit mit den Theilungsformen der tropischen Malaria des Menschen. Dieselbe geht so weit, dass es kaum möglich ist, diese beiden Arten der Malariaparasiten, wenn sie nicht zufällig auf oder neben rothen Blutkörpern liegen, zu unterscheiden (vgl. Photogramme Taf. II, Fig. 6, und Taf. III, Fig. 9).

Eine in scharf abgegrenzten Perioden verlaufende Entwickelung, wie sie bei der menschlichen Malaria in so typischer Weise sich abspielt, haben wir bei der Proteosomenkrankheit nicht gefunden. Man trifft jederzeit die Parasiten in allen Stadien der Entwickelung, und auch die Krankheitserscheinungen zeigen dementsprechend beim Vogel keine Intermissionen, sondern bewegen sich gleichmässig fort.

Die exogene Entwickelung lässt sich beim Proteosoma in ihren Anfängen nicht so gut verfolgen, wie beim Halteridium. Es gelingt zwar auch ohne Schwierigkeit, im hängenden Tropfen die Entwickelung und das Ausschwärmen der Spermatozoen zu beobachten, aber damit hört es auch auf. Zur Bildung der Würmchen kam es niemals in unseren Präparaten.

Hier blieb also nichts weiter übrig, als zu versuchen, ob die Weiterentwickelung nicht in einem Zwischenwirth vor sich gehen würde.

Zu diesem Zwecke wurden kranke Vögel zusammen mit Stechmücken unter ein Mosquitonetz gebracht. Wir benutzten jedoch zunächst nur solche Mücken, welche sich in der Gefangenschaft aus Larven entwickelt hatten, um sicher zu sein, dass sie nicht schon vorher inficirt waren.



Dabei stellte sich sehr bald heraus, dass nur eine ganz bestimmte Art von Stechmücken, nämlich Culex nemorosus, die Vögel sticht und in ihrem Körper die Proteosomen zur weiteren Entwickelung bringt. Alle anderen Mückenarten, mit welchen wir Versuche anstellen konnten, stachen die Vögel überhaupt nicht; sie gingen eher zu Grunde, als dass sie einen Vogel anrührten. Nachdem wir dies erfahren hatten, konnten wir, da Culex nemorosus sich in beliebigen Mengen beschaffen liess und auch Vögel mit Proteosomen stets zur Verfügung standen, in zahlreichen Versuchen die exogene Entwickelung des Proteosoma im Zwischenwirth in ausgiebiger Weise studiren.

Dieselbe gestaltet sich nun folgendermassen. Schon 12 bis 15 Stunden, nachdem die Mücken proteosomenhaltiges Blut gesogen hatten, zeigten sich in dem Mageninhalte die Parasiten in Würmchen verwandelt, und zwar fanden wir alle Uebergänge von den ersten Anfängen bis zu vollständig entwickelten Würmchen. Die Bildung der Proteosomenwürmchen verhält sich ganz analog derjenigen der Halteridienwürmchen. Zuerst kommt an dem kugelförmigen Parasiten ein Fortsatz zum Vorschein; derselbe verlängert sich immer mehr und krümmt sich dabei und schliesslich schlüpft das fertige Würmchen aus der Hülle unter Zurücklassung des Pigments heraus (Taf. II, Figg. 7 bis 13). Die Proteosomenwürmchen haben eine grosse Aehnlichkeit mit den Halteridienwürmchen; aber sie unterscheiden sich doch von ihnen in unverkennbarer Weise dadurch, dass sie schlanker und etwas länger sind. Im Uebrigen haben sie ebenfalls einen kräftigen Chromatinkörper und einige ungefärbt bleibende Vacuolen.

Bis 48 Stunden nach dem Saugen trifft man im Mückenmagen Würmchen. Dann sind sie verschwunden. Aber dafür erscheinen nun an der Aussenseite des Magens durchsichtige, kugelförmige Gebilde, welche regelmässig einige kreisförmig angeordnete Pigmentkörnchen enthalten und dadurch sich sofort kenntlich machen (Taf. IV, Fig. 2).

In den nächsten Tagen werden die Kugeln immer grösser, ihr Inhalt wird granulirt und verwandelt sich gegen den 6. bis 7. Tag in zahlreiche Sichelkeime. Die Entstehung der Sichelkeime geht in der Weise vor sich, dass in den kugelförmig gestalteten Parasiten eine Anzahl sekundärer Kugeln sich bilden und dass sich der Inhalt der letzteren in ein Bündel von Sichelkeimen verwandelt (Taf. IV, Figg. 3, 4). Die Sichelkeime hängen Anfangs noch mit ihren Spitzen zusammen, was sich zu erkennen giebt, wenn durch Druck die grossen Kugeln zum Platzen gebracht werden. Man sieht dann die frei gewordenen Sichelkeime meistens zu Gruppen verbunden, welche mit einem von ihren beiden Enden zusammen hängen (Taf. II, Fig. 14).

Die grossen Kugeln, welche, wenn sie mit Sichelkeimen gefüllt sind, ganz das Aussehen von in dem gleichen Stadium befindlichen Coccidienkugeln haben, platzen offenbar nach erlangter Reife, da man um diese Zeit in der Bauchhöhle und in den Spalten zwischen den Brustmuskeln der Mücke zahlreiche freie Sichelkeime findet. Diese Ueberschwemmung des Mückenkörpers mit den jungen Parasiten dauert indessen nur kurze Zeit; denn vom 9. bis 10. Tage ab trifft man die Sichelkeime nur noch an einer Stelle im Mückenkörper, nämlich in der Giftdrüse, und zwar hauptsächlich im mittleren Lappen derselben; hier sind sie dann aber auch gewöhnlich in grosser Menge angehäuft (Taf. IV, Figg. 5, 6).

Die Sichelkeime zeigen im lebenden Zustande keine deutlichen activen Bewegungen. Es erschien uns mitunter so, als ob sie sich ein wenig krümmten und wieder streckten, auch wohl um ihre Axe drehten, doch blieb es unsicher, ob es sich dabei um Eigenbewegungen handelte. Nach Romanowsky gefärbt, lassen sie regelmässig in ihrer Mitte ein Chromatinkorn erkennen, welches in einer schwach gefärbten Zone liegt. Das Plasma nimmt eine nach den Enden zu intensiver werdende bläuliche Färbung an.

Diese Ergebnisse unserer Untersuchung über die weitere Entwickelung der Proteosomen im Körper der Stechmücke stimmen vollkommen überein mit den Angaben, welche R. Ross[1] darüber gemacht hat und dienen somit als eine Bestätigung seiner wichtigen Entdeckung. Unsere Befunde gehen nur insofern etwas weiter, als es uns gelungen ist, auch das Würmchenstadium des Proteosoma zu finden und die Entstehung der Sichelkeime in den Kugeln, sowie die Structur der Sichelkeime selbst etwas genauer zu bestimmen. Auch die eigenthümlichen, dunkelbraun gefärbten Körper, welche Ross beschrieben und abgebildet hat (Taf. I, Fig. 20 seiner Abhandlung), haben wir gesehen. Diese Körper finden sich nicht selten im Inneren der coccidienartigen Kugeln, aber doch nur immer bei einzelnen Mücken, dann allerdings in mehreren, mitunter zahlreichen Exemplaren. Sie haben das Aussehen einer knorrigen, verästelten Wurzel und erinnern an Pilzmycelien mit dicken, kurzen Zweigen. Irgend welche Anhaltspunkte über das, was sie vorstellen könnten, haben wir nicht gewonnen und müssen uns deswegen jedes Urtheils über ihre Bedeutung enthalten.

Nach dem Vorgange von Ross haben wir ferner versucht, die Sichelkeime wieder von der Mücke auf den Vogel zu übertragen, um so den Kreis der natürlichen Infectionsweise vollkommen abzuschliessen. Es geschah dies in der Weise, dass Mücken, welche Proteosomenblut gesogen hatten, zu einer Zeit, als sie nur noch reife Sichelkeime in ihrer Giftdrüse

[1] R. Ross, *Report on the Cultivation of proteosoma in grey mosquitos.* Calcutta 1898.

haben konnten, also am 8. Tage nach dem Saugen, zu gesunden Kanarienvögeln gesetzt wurden. In der Regel sogen die Mücken nicht zum zweiten Male, sondern starben, nachdem sie ihre Eier abgelegt hatten. Aber in einzelnen Fällen kam es doch dazu, dass die Kanarienvögel von solchen Mücken gestochen wurden, und wir konnten in 2 Fällen eine in dieser Weise gelungene Infection constatiren. Da hierbei sowohl in Bezug auf die Mücken als auch auf die Kanarienvögel jede anderweitige Infection absolut ausgeschlossen war, so können wir auch in dieser Beziehung die Angaben von Ross bestätigen. Allerdings ist uns dieser Versuch nur 2 Mal, Ross dagegen vielfach gelungen, was möglicher Weise in den verschiedenen Versuchsbedingungen seine Erklärung findet.

Diese Art der Rückübertragung der Parasiten vom Zwischenwirth auf den ursprünglichen Wirth findet also zweifellos statt. Trotzdem halte ich es nicht für ausgeschlossen, dass die Parasiten auch noch auf anderen Wegen ihren exogenen Entwickelungsgang abschliessen können. Ob dies beispielsweise in der Weise möglich ist, dass die Sichelkeime nicht allein in der Giftdrüse, sondern auch in den Eiern abgelagert werden, von da aus in die Larven und in eine folgende Generation von Mücken übergehen und so wieder zur Geltung kommen, hat sich bis jetzt nicht ermitteln lassen. Alle unsere Bemühungen, in den Eiern und Larven der inficirten Mücken die Parasiten nachzuweisen, sind bisher erfolglos geblieben.

Wenn wir nun noch einmal auf die gesammte Entwickelung der Malariaparasiten zurückblicken, soweit sich dieselben aus den Untersuchungen des Halteridium und des Proteosoma ergiebt, so gestaltet sich dieselbe nach folgendem Schema:

1. Jüngste Parasiten in Form eines Chromatinkörpers, welchem eine geringe Menge von Plasma beigegeben ist. Pigment noch nicht vorhanden. Dieselben leben in oder auf rothen Blutkörpern.

2. Halberwachsene Parasiten. Das Plasma hat an Menge im Verhältniss zum Chromatin erheblich zugenommen. Ablagerung von Pigment.

3. Erwachsene Parasiten. Weitere Zunahme an Chromatin, Plasma und Pigment.

4a. Theilung in eine Anzahl junger Parasiten unter Abscheidung des Pigments.

Die jungen Parasiten beginnen den Kreislauf von Neuem (1 bis 4).

Endogene Entwickelung.

4b. Trennung des Parasiten vom rothen Blutkörper. Erkennbare Differenzirung der Parasiten in männliche und weibliche Individuen.

Hier beginnt die exogene Entwickelung im Zwischenwirth.

5. Befruchtungsvorgang im Magen des Zwischenwirths.

6. Uebergang der weiblichen befruchteten Parasiten in Würmchen.

7. Wanderung der Würmchen durch die Magenwand des Zwischenwirths und Verwandlung in coccidienartige Kugeln.

8. Bildung von Sichelkeimen in den Kugeln.

9. Ablagerung der reifen und frei gewordenen Sichelkeime in der Giftdrüse (event. in anderen Organen des Zwischenwirths?).

10. Uebertragung der jungen Parasiten durch den Stich des Zwischenwirths auf den eigentlichen Wirth.

Die Fragen, ob die braunen Körper in der Entwickelungsgeschichte der Malariaparasiten eine Rolle spielen und ob die Sichelkeime noch andere Wege als durch die Giftdrüse zur Aussenwelt nehmen können, müssen vorläufig noch offen bleiben.

III. Die Malariaparasiten des Menschen.

Von den drei Malariaparasiten des Menschen ist die endogene Entwickelung hinreichend bekannt und ich habe den Beschreibungen Golgi's in Bezug auf die Quartan- und Tertianparasiten und den Angaben Marchiafava's über die Tropenparasiten (identisch mit den sogenannten Aestivo-Autumnalparasiten) eigentlich nichts hinzuzufügen. In einigen Punkten weichen meine Befunde zwar von denjenigen dieser beiden Forscher ab, es ist dies aber nur in der Verschiedenheit der Untersuchungsmethoden begründet. Golgi und Marchiafava haben ihre Untersuchungen hauptsächlich am flüssigen Blute im unpräparirten Zustande angestellt, während ich in erster Linie getrocknete und gefärbte Deckglaspräparate verwende. Ich halte diese letztere Untersuchungsmethode für vortheilhafter, weil bei derselben die Parasiten in ihrer natürlichen Form und Lage fixirt und durch die Färbung weit deutlicher sichtbar gemacht werden. Wählt man ausserdem zur Färbung das Romanowsky'sche Verfahren, dann ist jeder Irrthum in Betreff der Natur der Parasiten mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen.

Ich möchte mich hier auf die Erwähnung einiger Punkte beschränken, welche ein gewisses Interesse bieten.



In meinen Präparaten habe ich regelmässig gefunden, dass die jüngsten Formen der Tertian- und der Quartanparasiten ringförmig gestaltet sind. Diese Ringe haben einen Durchmesser, welcher $^{1}/_{4}$ bis $^{1}/_{3}$ von demjenigen eines rothen Blutkörperchens beträgt. Sie gleichen in Form und Grösse den erwachsenen Parasiten der Tropenmalaria so vollkommen, dass man sie an und für sich nicht würde unterscheiden können. In der Regel finden sich aber neben den Ringen der Tertiana und Quartana einzelne grosse pigmentirte Parasiten, welche die Diagnose sicherstellen. Sollten letztere fehlen, dann giebt die Körpertemperatur des Kranken sofort Auskunft über die Art des Fiebers, welches vorliegt. Ist nämlich die Temperatur niedrig, dann muss der Fieberanfall bereits sein Ende erreicht und auch die Parasiten müssen am Ende ihres Wachsthums angelangt sein; es kann sich also in diesem Falle nur um die erwachsenen Parasiten der tropischen Malaria handeln. Ist aber im Gegentheil die Temperatur hoch und befindet sich der Kranke im Beginn des Anfalles, dann können es nur junge Parasiten sein, und sie müssen mithin der Tertiana oder Quartana angehören.

In gefärbten Deckglaspräparaten erscheinen die Parasiten der tropischen Malaria in der Regel unpigmentirt. Nur in älteren, verschleppten Fällen begegnet man ringförmigen Parasiten, deren Plasma einen schwach bräunlichen Farbenton zeigt, was auf fein vertheiltes Pigment schliessen lässt. Aber niemals findet man auch in diesen Fällen zusammengeballtes Pigment. Letzteres tritt erst dann auf, wenn die Parasiten sich im Zustande der Theilung befinden, oder wenn sie abgestorben sind. Man kann, wie ich gezeigt habe,[1] ganz nach Belieben die Parasiten der Tropenmalaria mit oder ohne Pigmentkorn präpariren, und zwar von einem und demselben Krankheitsfall. Ohne Pigmentkorn erhält man sie, wenn das Blut sofort nach dem Austritt in dünnster Schicht ausgebreitet und durch schnelles Eintrocknen in seinem ursprünglichen Zustande fixirt wird. Lässt man dagegen das Blut im hohlen Objectträger einige Zeit stehen, dann haben die Parasiten die Ringform verloren, ihr Pigment ist zusammengeballt und erscheint als Pigmentkorn.

In den Beschreibungen der italienischen Forscher spielen die mit Pigmentkorn versehenen Parasiten der Aestivo-Autumnalfieber eine grosse Rolle. Ich muss diese Formen für Kunstprodukte halten, welche ihr Entstehen der besonderen Untersuchungsmethode verdanken. Zu dieser Auffassung sehe ich mich um so mehr veranlasst, als ich bei meiner Untersuchungsmethode auch bei einer grossen Zahl von italienischen Malariafällen niemals im Fingerblut Parasiten mit Pigmentkorn gefunden habe,

---

[1] *Reiseberichte.* S. 100.



mit Ausnahme der seltenen Fälle, wo sie sich im Theilungszustande befanden. Auch im Uebrigen habe ich, wie hier nebenbei erwähnt sei, nicht die geringsten Unterschiede zwischen den in Italien und in den Tropen vorkommenden Parasiten gefunden, vorausgesetzt, dass man beide mit den gleichen Untersuchungsmethoden behandelt.

Etwas, was mir bisher nicht genügend beachtet zu sein scheint, sind die Grössenverhältnisse der tropischen Malariaparasiten. In der Jugend, d. h. beim Beginne des Malariaanfalles, bilden dieselben sehr kleine Ringe. Im Verlaufe des Anfalls nehmen die Ringe an Grösse etwas zu. Ihre volle Entwickelung erreichen sie aber erst nach dem Ende des Anfalles; in diesem Stadium sind sie $^1/_4$ bis $^1/_3$ so breit als das rothe Blutkörperchen und das dem Chromatinkorn gegenüberliegende Stück des Ringes ist erheblich dicker als der übrige Theil. Besser als jede Beschreibung werden diese Verhältnisse durch Photogramme erläutert. Taf. III, Fig. 1, zeigt ein rothes Blutkörperchen mit zwei kleinsten Parasiten, entsprechend dem Anfang des Malariaanfalles; Fig. 2 Parasiten mittlerer Grösse von der Höhe des Anfalles, und Fig. 3 erwachsene Parasiten nach Beendigung des Anfalles. Die dann folgenden Photogramme (Figg. 4, 5 und 6) stammen von einem tödtlich verlaufenen Falle von tropischer Malaria. Sie vermögen einen Begriff davon zu geben, welchen Grad die Malariainfection unter Umständen erreichen kann. Figg. 7, 8 und 9 zeigen das eine Endstadium der endogenen Entwickelung, die Teilungsformen, Figg. 10 und 11 das andere Stadium, welches dem Uebergang zur exogenen Entwickelung bildet, die Halbmondformen.

Während wir in Bezug auf den endogenen Entwickelungsgang der Malariaparasiten des Menschen ziemlich gut unterrichtet sind, wissen wir über ihre exogene Entwicklung noch recht wenig. Das steht zwar fest, dass bei allen drei Arten der Malariaparasiten die sogenannten Geisselformen, d. h. männliche Parasiten mit Production von Spermatozoen vorkommen. Aber das nächstfolgende Stadium, dasjenige der Würmchenbildung, ist schon unbekannt. Auch uns ist es trotz vielfacher Versuche nicht gelungen, bei der Beobachtung von Blut, welches reich an Halbmonden war, die Entwickelung weiter zu verfolgen als bis zum Ausschwärmen der Spermatozoen. Aber wir konnten uns doch wenigstens davon überzeugen, dass in dieser Beziehung eine vollkommene Uebereinstimmung besteht mit denselben Vorgängen beim Halteridium, wie die beifolgenden Photogramme beweisen.

Taf. III, Fig. 12, zeigt den Uebergang vom Halbmond zur Sphäre schon wenige Minuten nach der Herstellung des Blutpräparates. Der dunkle Fleck in der Mitte des Parasiten ist der Chromatinkörper, um welchen sich das Pigment kreisförmig angeordnet hat. Figg. 13, 14, 15

sind Parasiten mit Spermatozoen. Bei Figg. 14 und 15 ist trotz der dunklen Färbung deutlich zu erkennen, wie die Spermatozoen, ebenso wie beim Halteridium, direct aus dem Chromatin hervorgehen.

Alle unsere Bemühungen, die Halbmonde im Magen von Mücken bis zum Stadium der Würmchen und darüber hinaus zu bringen, blieben bisher ebenfalls erfolglos. Wir haben Blut, welches sehr reich an Halbmonden war, von verschiedenen Mückenarten, unter denen sich Culex nemorosus und Anopheles maculipennis befanden, saugen lassen. Aber niemals konnten wir bei diesen Mücken innerhalb der ersten 36 Stunden nach dem Saugen würmchenartige Gebilde auffinden. Im Gegentheil zeigten sich, obwohl die Versuche bei hinreichender Aussenwärme angestellt wurden, die Malariaparasiten noch deutlich erkennbar, aber im Zerfall begriffen. Also mussten wohl die von uns benutzten Mückenarten noch nicht diejenigen gewesen sein, welche für die tropische Malaria den Zwischenwirth bilden. Andererseits haben wir wiederholt bei Mücken, namentlich auch beim Anopheles maculipennis, in der Giftdrüse Sichelkeime gefunden, welche bestimmt nicht in die Entwicklungsreihe der menschlichen Malariaparasiten gehörten, weil die betreffenden Mücken zum Theil aus Gegenden stammten, welche malariafrei sind, zum Theil allerdings in Malariagegenden gefangen waren, aber in der kalten Jahreszeit.

Diese Befunde lehren, dass wir uns hüten müssen, alle coccidienartigen Parasiten und Sichelkeime, welche uns zufällig in Mücken begegnen, ohne Weiteres als den menschlichen Malariaparasiten zugehörig anzusehen. Wir werden hierzu nicht eher berechtigt sein, als bis es uns gelungen ist, ebenso wie beim Proteosoma, in exact durchgeführten Untersuchungen die ganze Entwickelungsreihe klarzulegen.

Aus diesem Grunde halte ich auch die Angaben von Ross, welcher in einigen Mücken, nachdem sie Blut mit halbmondförmigen Parasiten gesogen hatten, Coccidienkugeln fand, ebenso wie die Mittheilungen von Grassi, Bignami, Bastianelli und Dionisi über ähnliche Befunde für unvollkommen und nicht beweisend. Auf jeden Fall bedürfen dieselben der weiteren Ergänzung und Bestätigung.



Erklärung der Abbildungen.

(Taf. I—IV.)

Tafel I. Halteridium.

Fig. 1. Blut einer Taube mit drei Halteridien in verschiedener Grösse.

Fig. 2. Blut einer Taube. Zwei Blutkörper mit Halteridien. Oben männlicher, unten weiblicher Parasit.

Fig. 3. Blut von einem Falken. Frei gewordener Parasit (einige Minuten im feuchten Raum vor dem Eintrocknen geschützt). Männchen.

Fig. 4. Dasselbe. Weibchen.

Fig. 5. Bildung der Spermatozoen. Das Chromatin ist an die Peripherie des Parasiten getreten und aus demselben gehen zwei Spermatozoen hervor.

Fig. 6. Dasselbe. Die links vom Parasiten liegende, unregelmässig netzartig gestaltete Masse ist der zerfliessende Kern des Blutkörpers, aus welchem er herausgetreten ist.

Fig. 7. Dasselbe. Der zerfliessende Kern umgiebt hier den Parasiten auf seiner linken Seite.

Fig. 8. Ein männlicher Parasit mit vollständig entwickelten Spermatozoen. Die Färbung ist absichtlich sehr kräftig gehalten, um die Spermatozoen deutlich erscheinen zu lassen. In Folge dessen ist auch der Körper des Parasiten so dunkel gefärbt, dass die Reste von Chromatin, mit welchem die Spermatozoen noch im Zusammenhang stehen, auf der Photographie nicht genügend zum Ausdruck kommen.

Fig. 9. Ein abgetrenntes Spermatozoon.

Fig. 10. Befruchteter weiblicher Parasit mit beginnender Bildung des Würmchens.

Figg. 11 u. 12. Dasselbe in einem weiter vorgeschrittenen Stadium.

Fig. 13. Drei fast fertig entwickelte Würmchen.

Fig. 14. Ein fertig gebildetes Würmchen neben einem früheren Stadium der Würmchenbildung.

Fig. 15. Drei vollkommen ausgebildete Würmchen.

Sämmtliche Objecte dieser Tafel I sind nach Romanowsky gefärbt. In den entsprechenden Präparaten erscheinen die Chromatinkörper der Parasiten leuchtend rubinroth, das Plasma derselben bläulich, Pigmentkörnchen dunkelbraun. Die Vergrösserung ist bei allen Photogrammen 1000fach.



Tafel II. Proteosoma.

Fig. 1. Blut vom Sperling. Ein Blutkörper mit einem erwachsenen Proteosoma. Der Kern des Blutkörpers ist verdrängt und quer gelagert.

Fig. 2. Ein rother Blutkörper vom Sperling mit zwei Proteosomen.

Fig. 3. In Theilung begriffenes Proteosoma. Die jungen Parasiten, zum Theil noch zusammenhängend, umgeben den Kern des rothen Blutkörpers.

Fig. 4. Dasselbe. Die in der Mitte gelegenen dunklen Körnchen sehen im Präparat nicht roth, sondern schwärzlich aus; sie bestehen aus dem zusammengeballten Pigment. Der Kern des rothen Blutkörpers ist in diesem Fall verschwunden.

Fig. 5. Beendete Theilung. Der Pigmentball innerhalb der Gruppe der jungen Parasiten an der linken Seite deutlich zu erkennen.

Fig. 6. Frei gewordener Theilungskörper unmittelbar vor dem Auseinanderschwärmen der jungen Parasiten. Das Pigment liegt fast in der Mitte der Gruppe.

Fig. 7. Proteosomenblut aus dem Magen eines Culex nemorosus, 12 Stunden nach dem Saugen. Befruchteter weiblicher Parasit mit beginnender Bildung eines Fortsatzes an der rechten Seite.

Fig. 8. Dasselbe in weiter vorgeschrittenem Stadium.

Figg. 9 u. 10. Dasselbe. Krümmung des Fortsatzes.

Fig. 11. Zwei fertig entwickelte Würmchen.

Fig. 12. Ein desgl.

Fig. 13. Ein Würmchen, im Begriffe, sich von dem Restkörper zu trennen.

Fig. 14. Eine Gruppe mit den Spitzen noch zusammenhängender Sichelkeime.

Sämmtliche Präparate nach Romanowsky gefärbt und bei 1000facher Vergrösserung photographirt.

Tafel III. Parasiten der tropischen Malaria.

Fig. 1. Jüngste Parasiten. Beim Beginn des Anfalls. Zwei Exemplare in einem rothen Blutkörper.

Fig. 2. Parasiten mitterer Grösse, auf der Höhe des Anfalls.

Fig. 3. Erwachsene Parasiten (grosse Ringe), nach beendigtem Ausfall.

Figg. 4—6. Mehrfach inficirte rothe Blutkörper von einem tödtlich verlaufenen Fall von tropischer Malaria.

Figg. 7—9. Theilungsformen. Fig. 7 Fingerblut. Die Theilung ist noch nicht abgeschlossen, wie an der Grösse und der geringen Zahl der Theilungskörper zu sehen ist. In der Mitte links das zusammengeballte Pigment. Figg. 8 u. 9. Aus der Milz.

Figg. 10 u. 11. Halbmonde. In den entsprechenden Präparaten sind die Chromatinkörper inmitten des Pigmenthaufens gut zu sehen.

Fig. 12. Uebergang vom Halbmond zur Sphäre. Das Pigment umgiebt kranzförmig den im Präparat rubinroth gefärbten Chromatinkörper.

Figg. 13—15. Bildung der Spermatozoen. In Fig. 15 zwei abgetrennte Spermatozoen.

Sämmtlich 1000fach vergrössert.

Tafel IV. Entwickelung des Proteosoma im Culex nemorosus.

Fig. 1. Magen einer stark inficirten Mücke. Oben die stark gewundenen Malpighi'schen Schläuche, unten der sackförmige Magen. Letzterer ist dicht besetzt mit kugelfömigen Parasiten. Die Mücke war vor der Reifung der Parasiten gestorben, offenbar in Folge der sehr starken Infection. Im frischen Zustande photographirt. Vergr. 80 mal.

Fig. 2. Kugelförmige Parasiten an der Aussenwand des Mückenmagens, etwa dem 2. bis 3. Tage der Entwickelung entsprechend. Im Innern der Kugeln ein Bläschen, welches einige Pigmentkörnchen enthält. Im frischen Zustande photographirt. Vergr. 1000 mal.

Figg. 3 u. 4. Eine Gruppe von Kugeln, in welchen die Bildung von Sichelkeimen vor sich geht. Beide Aufnahmen zeigen dieselbe Stelle in verschiedener Einstellung. Fig. 3 liegt etwas höher als Fig. 4. In der am meisten nach oben gelegenen Kugel sind die secundären Kugeln deutlich zu sehen. Im frischen Zustande photographirt. Vergr. 1000 mal.

Fig. 5. Giftdrüse eines Culex nemorosus mit Sichelkeimen. Querschnitt. Mit Hämatoxylin gefärbt. In der Mitte der Drüse liegt der mit blattartigen Anhängen versehene Ausführungsgang. Die Sichelkeime liegen in den peripher angeordneten Läppchen der Drüse, sie liegen ungeordnet durch einander und erscheinen deswegen vielfach quer oder schräg geschnitten und in Folge dessen verkürzt. Links von der Giftdrüse liegen die beiden Speicheldrüsen, welche erheblich dunkler gefärbt erscheinen. Vergr. 1000 mal.

Fig. 6. Zwei Läppchen der Giftdrüse mit Sichelkeimen. Nach einer Zeichnung des Hrn Dr. Winter in Frankfurt a/M. Vergr. 2000 mal.

Die Photogramme der drei ersten Tafeln sind von Prof. Zettnow, die der vierten Tafel von Prof. Pfeiffer angefertigt. Beide Herren haben die schwierige Aufgabe, welcher sie sich in liebenswürdigster Weise unterzogen haben, in bekannter Meisterschaft gelöst.



[Aus dem Institut für Infectionskrankheiten zu Berlin.]

Ueber einen malariaähnlichen Blutparasiten bei Affen.

Von

Prof. **H. Kossel.**

(Hierzu Taf. V.)

Aus dem Studium der Blutparasiten bei Thieren hat die Forschung schon manche Anregung geschöpft, welche der Kenntniss der entsprechenden Schmarotzer beim Menschen zu Gute gekommen ist. So haben die Untersuchungen, welche in neuester Zeit von Ross über den Entwickelungsgang des Proteosoma der Vögel im Mosquito angestellt worden sind, feste experimentelle Grundlagen geschaffen für die Beantwortung der viel umstrittenen Frage nach dem Infectionsmodus bei der menschlichen Malaria. Jede Erweiterung unserer Kenntnisse von dem Vorkommen malariaähnlicher Blutparasiten bei Thieren ist schon deshalb wünschenswerth, weil sie uns die Möglichkeit der experimentellen Bearbeitung wichtiger Fragen näher rückt.

Aus diesem Grunde hat mich mein hochverehrter Chef, Herr Geheimrath R. Koch, im vergangenen Sommer beauftragt, einen zuerst von ihm in Ostafrika gefundenen Blutparasiten der Affen einem genaueren Studium zu unterwerfen. Er hat mir zu diesem Zwecke die Resultate der von ihm in Afrika ausgeführten Untersuchungen nebst zahlreichen Präparaten zur Verfügung gestellt und mir den Auftrag ertheilt, den Parasiten zu beschreiben, wofür ich ihm meinen ergebensten Dank sage.

Ausser diesem Materiale benutzte ich Präparate, welche Herr Stabsarzt der kaiserlichen Schutztruppe für Ostafrika, Zupitza, für Herrn Geheimrath Koch auf der Expedition anfertigte, die er zum Studium der Bubonenpest in das Innere des ostafrikanischen Schutzgebietes unter-



nommen hat. Endlich habe ich selbst eine Reihe von Affen in Berlin untersucht. Ein Theil derselben gehörte dem zoologischen Garten zu Berlin, dessen Direktor, Herr Dr. Heck, in zuvorkommendster Weise die Untersuchungen gestattete, wofür ihm mein bester Dank gebührt.

Soweit ich die Litteratur übersehe, ist ein Parasit, der auf den rothen Blutkörperchen des Affen lebt, noch nicht beschrieben. R. Koch ist der erste Forscher, der ihn beobachtet hat.

Untersucht man das durch einen Einstich in den Schwanz gewonnene Blut von Affen, welche mit diesem Parasiten inficirt sind, im ungefärbten Präparat, so findet man bald sehr spärlich, bald reichlicher blasse Kugeln, etwa von der Grösse der rothen Blutkörperchen, die ein hellgelbbraunes körniges Pigment besitzen. Diese kugelförmigen Gebilde liegen eine Zeit lang scheinbar unbeweglich da, bis plötzlich bei einem Theile derselben in den Randzonen des Parasiten eine wellenförmige Bewegung beginnt. Unmittelbar darauf schiessen an einer Stelle des Randes mehrere dünne, fadenförmige Fortsätze hervor, die eine Länge von ungefähr dem 4fachen des Durchmessers der Kugel haben und eine lebhafte peitschende Bewegung ausführen, so dass die Kugel bald hier-, bald dorthin geschleudert wird und in der Umgebung ein Strudel entsteht, in welchem die benachbarten rothen Blutkörperchen durch einander geworfen werden. Bald sieht man auch die Fortsätze sich von der Kugel loslösen und einzelne fortschwimmen, bis sie sich in einem Knäuel von Blutkörperchen verwickeln. Man kann dann noch eine Zeit lang beobachten, wie der bewegliche Faden versucht, sich von den Blutkörperchen zu befreien, wobei der ganze Knäuel in Bewegung geräth. Allmählich erlischt aber auch diese. Von der Kugel, aus der die Fäden hervorgingen, ist nur etwas formlose Protoplasmamasse und das Pigment übrig geblieben.

Der Vorgang ist also derselbe, wie er seit langer Zeit bei den Malariaparasiten der Menschen und der Vögel bekannt ist. Laveran wurde durch dieses Phänomen der sogenannten Geisselbildung zuerst auf das Vorhandensein von Parasiten im Malariablute aufmerksam gemacht.

Im gefärbten Präparat lassen sich die Parasiten ebenfalls leicht nachweisen. Für die gewöhnlichen Zwecke genügt es, ein mit möglichst dünnen Deckgläsern angefertigtes Blutpräparat nach einer 20 bis 30 Minuten dauernden Fixirung in Alcohol absolutus mit einer Boraxmethylenblaulösung (Borax 5·0, Aq. dest. 100·0, Methylenblau 2·0) ca. 1 Minute lang zu färben. Die Parasiten treten dann ausserordentlich deutlich hervor, und zwar lassen sich schon jetzt zwei verschiedene Formen derselben unterscheiden, je nach der Intensität, mit welcher sie den Farbstoff aufgenommen haben. Die einen sind nur blass und mehr homogen gefärbt in einem grünlichen Farbton, die anderen erscheinen ziemlich intensiv

blau und granulirt. Das Pigment hebt sich dunkel von dem gefärbten Protoplasma ab.

Die Gestalt der gefärbten Parasiten ist nicht immer so völlig kugelförmig, wie die der lebenden; sie sehen häufig so aus, als ob an einer Stelle der Kugel ein Segment abgeschnitten sei. Allerdings sieht man schon bei Borax-Methylenblaupräparaten zuweilen eine Andeutung, dass die Lücke nur scheinbar ist und von einer schlecht färbbaren Substanz eingenommen wird, aber erst durch Anwendung anderer Färbemethoden überzeugt man sich, dass dem in der That so ist. Der Eindruck, dass sich an dieser Stelle eine Lücke befindet, wird dadurch verstärkt, dass das Pigment hier ebenfalls fehlt, während es sonst gleichmässig über den Parasiten vertheilt ist.

Die Parasiten sitzen manchmal noch deutlich einem Blutkörperchen auf, in den meisten Fällen ist aber von einem solchen nichts mehr zu sehen. Nur zweimal habe ich ausser diesen noch andere Stadien des Parasiten im Blute beobachten können, und zwar je einmal bei einem von Hrn. Geheimrath Koch in Afrika und bei einem von mir in Berlin untersuchten Affen. Hier fanden sich auf den rothen Blutkörperchen Parasiten, welche grosse Aehnlichkeit mit den jüngeren Formen der gewöhnlichen menschlichen Tertiana hatten.

Das Blutkörperchen wurde zu einem Drittel und mehr von unregelmässig geformten Gebilden eingenommen, die oft noch deutliche Ringform hatten, d. h. der mittlere ungefärbte Theil des Parasiten war umgeben von einer blaugefärbten Zone, die an einer Seite sichelartig verdickt war und an der gegenüberliegenden ein stark gefärbtes rundes Korn zeigte. Bei anderen Exemplaren war eine deutliche Ringform nicht mehr vorhanden; oft lagen die Parasiten langgestreckt quer über das Blutkörperchen ausgebreitet, noch andere hatten Scheibenform mit unregelmässig gebuchtetem Rand. Alle haben feines Pigment, das mit der Grösse des Parasiten an Menge zunimmt. Diese Mannigfaltigkeit in der Form lässt darauf schliessen, dass die Parasiten im Leben amöboide Bewegungen ausführen. Leider standen mir von den beiden Tagen, an denen diese Formen beobachtet wurden, nur Trockenpräparate zur Verfügung, so dass ich die amöboide Beweglichkeit nicht am lebenden Parasiten beobachten konnte.

Später habe ich trotz oft wiederholter Untersuchung diese Formen nur einmal bei dem zweiten Affen im gefärbten Präparate wiedergesehen. Dieselben sind jedenfalls als jüngere Parasiten zu betrachten; sie scheinen jedoch bei älteren Affen (nur solche standen mir zur Verfügung) selten im Blute aufzutreten.

Die vorhin erwähnte Uebereinstimmung in der Form mit den menschlichen Tertianparasiten liess vermuthen, dass die Parasiten der Affen aus



ähnlichen Theilungsformen hervorgehen, wie die Malariaerreger und das Proteosoma der Vögel. Es ist mir jedoch niemals gelungen, eine Theilungsform (sogenannte Sporulationsform) im Blute zu entdecken. Bei zwei Affen, welche allerdings nur die erwachsenen Parasiten im Blute hatten, habe ich die sämmtlichen inneren Organe und das Knochenmark einer sorgfältigen Untersuchung unterworfen, ohne etwas derartiges finden zu können. Wahrscheinlich werden sie leichter bei frisch inficirten, jugendlichen Affen zu finden sein, wenn auch eine Vermehrung bei älteren Affen in irgend einer Form vorkommen muss. Denn der Gehalt des Blutes an Parasiten schwankte zu verschiedenen Zeiten erheblich. Es mag hier daran erinnert werden, dass auch beim Halteridium Danilewsky, dem hantelförmigen Blutparasiten der Vögel, die Theilungsformen noch nicht bekannt sind. Ich selbst habe im vergangenen Sommer auf Anregung von R. Koch eine Anzahl stark inficirter Vögel mit negativem Resultate daraufhin untersucht.

Färbt man nun die oben beschriebenen erwachsenen Formen nach anderen Methoden, so lassen sich interessante Structurverhältnisse in den Parasiten feststellen. Wendet man statt der Borax-Methylenblaulösung Ehrlich'sches Hämatoxylin an und färbt bei einer Temperatur von ca. 50 bis 60°, so sieht man, dass in dem erwähnten ungefärbten Segment ein körniger Körper liegt, der intensiv das Hämatoxylin aufgenommen hat.

Noch schöner lässt sich dieser Theil des Parasiten sichtbar machen durch die Romanowsky'sche Methode der Chromatinfärbung mit einem Gemisch von Methylenblau und Eosin. Diese Färbung, welche hauptsächlich von russischen Forschern, in Deutschland besonders von Ziemann angewendet worden ist, giebt uns in der That einen Einblick in die Structurverhältnisse der Parasiten, wie keine andere. Es mag kurz angeführt werden, dass sich bei den bisherigen Untersuchungen herausgestellt hat, dass das Protoplasma der Blutparasiten aus drei verschiedenen Bestandtheilen zusammengesetzt ist, einem mit Romanowsky's Flüssigkeit blau gefärbten Theile, einem roth gefärbten, der als Chromatin bezeichnet wird, und einem ungefärbten Theile, der die achromatische Zone heisst. Die letztere umgiebt das Chromatin in mehr oder minder grosser Ausdehnung. Sobald ein Parasit in die Theilung eintritt, so theilt sich zunächst das Chromatin in eine bestimmte Anzahl von Chromatinkörpern, deren Zahl nach den verschiedenen Parasitenarten variirt. Jeder dieser Körper umgiebt sich dann mit Protoplasma und es entsteht so eine Anzahl von jungen Parasiten, die sich wieder auf neuen Blutkörperchen ansiedeln und bei allen Formen der menschlichen Malaria im gefärbten Präparate als blaue Ringe erscheinen. Das Knöpfchen, welches jeder Ring an einer Seite trägt, färbt sich in der Chromatinfarbe roth.



Die Affenparasiten verhalten sich nun der Färbung nach Romanowsky gegenüber ebenso wie die menschlichen Parasiten. Bei der oben erwähnten Jugendform (Taf. V, Figg. 1, 2) ist ebenfalls der Knopf am Rande des Ringes in Chromatinfarbe roth gefärbt; auch eine achromatische Zone ist vorhanden, während der sichelförmig verdichte Rand blau erscheint. Das Chromatin nimmt beim Wachsthume des Parasiten im Allgemeinen weniger zu, als das Protoplasma. Seine Form ist bald rundlich, bald körnig, bald die eines leicht gekrümmten Stäbchens. Es liegt beim erwachsenen Parasiten stets in dem Segment, das bei der Färbung mit Methylenblau die Farbe gar nicht oder nur unvollkommen annimmt. Zuweilen kommt neben dem einen noch ein zweites kleineres Chromatinkorn vor; eine wahre Theilung, welche der bei der Vermehrung der menschlichen Parasiten vorkommenden gleichzustellen wäre, habe ich jedoch nicht beobachtet.

Bei Anwendung dieser Chromatinfärbung sieht man nun, dass die beiden Kategorieen der erwachsenen Parasiten, die sich, wie oben erwähnt, schon durch ihre stärkere oder schwächere Färbbarkeit mit Boraxmethylenblau unterschieden, in ihrem Gehalte an chromatischer Substanz ausserordentlich von einander abweichen. Diejenige Form, welche sich mit Methylenblau nur schwach und in einem grünlichen Tone färbt, besitzt weit mehr Chromatin als die, welche das Methylenblau stark aufnimmt. Das Chromatin der ersteren Kategorie ist häufig in eine grosse Menge feiner Körnchen aufgelöst und seine Masse beträgt oft ein Drittel des ganzen Parasiten (Taf. V, Fig. 3), das der zweiten dagegen ist in Gestalt eines groben Kornes oder Stäbchens vorhanden und tritt dem Protoplasma gegenüber ganz in den Hintergrund (Taf. V, Fig. 4). Letztere Form überwiegt gewöhnlich an Zahl die erstere.

Die Bedeutung dieser beiden Formen wird uns klar, wenn wir uns an die analogen Verhältnisse bei anderen Blutparasiten erinnern, welche durch R. Koch in dem vorliegenden Hefte dieser Zeitschrift eine eingehende Bearbeitung gefunden haben und daher hier nicht näher besprochen werden sollen. Die einen, chromatinreichen sind zu vergleichen mit den geisselbildenden Formen des Halteridium, des Proteosoma und den Halbmonden der tropischen Malaria. Sie sind vermuthlich dazu bestimmt, die zweite chromatinarme Form zu befruchten, welche dadurch analog den bei Halteridium im Proteosoma beobachteten Vorgängen zum Ausgangspunkt einer neuen Entwickelungsreihe wird. Man geht wohl nicht fehl in der Annahme, dass auch hier ein blutsaugendes Insect den Zwischenwirth für den zweiten Entwickelungscyklus bildet und die Uebertragung vermittelt.

Die Befruchtung selbst habe ich bei den Affenparasiten unter dem Mikroskope nicht verfolgen können. So leicht sie bei Halteridium zu beob-



achten ist, so schwer scheint sie bei den übrigen Blutparasiten ausserhalb des Zwischenwirthes zu Stande zu kommen. Ausserdem standen mir Affen mit sehr zahlreichen Parasiten leider nicht zur Verfügung; bei solchen würden die Untersuchungen weit aussichtsvoller sein. Dieses negative Resultat beweist aber nicht, dass keine Befruchtung stattfindet. Auch bei Proteosoma lässt sie sich, nach Beobachtungen von R. Koch, im Objectträger nicht erreichen, kommt jedoch im Magen einer Mücke, die Proteosomablut gesogen hat, zu Stande.

Krankheitserscheinungen scheint die Anwesenheit des Parasiten bei den Affen nicht hervorzurufen. Temperaturmessungen, die R. Koch in Afrika vornehmen liess, liessen keine Beeinflussung der Körperwärme durch die Parasiten erkennen. Auch bei den in Berlin von mir beobachteten Affen fehlte sie. Allerdings würden auch hier noch ergänzende Untersuchungen an jugendlichen Thieren vorzunehmen sein, in deren Blut sich noch frühere Entwickelungsstadien der Parasiten finden.

Alles spricht, wie erwähnt, dafür, dass die gewöhnlich vorkommenden grossen Formen der Affenparasiten den Halbmonden bezw. grossen Sphären der menschlichen Malaria gleichzustellen sind. Halbmonde finden sich ja ebenfalls gerade dann im Blute, wenn kein Fieber mehr besteht. Auch die Uebertragungsversuche weisen auf die Beziehungen zwischen Halbmonden und grossen Affenparasiten hin. Es gelingt nämlich nicht, mit Affenblut, welches nur die grossen Parasiten enthält, andere Affen zu inficiren, weder bei subcutaner noch bei intravenöser Injection; ebenso wenig ist bisher beim Menschen die Uebertragung ausschliesslich mit Halbmonden geglückt.

Der einzige pathologische Befund, den man bei inficirten Affen findet, die an anderen Krankheiten gestorben sind oder getödtet wurden, ist eine starke Pigmentirung der Milz. Ferner ist die Milzkapsel verdickt und die Milz selbst von stärkeren Bindegewebszügen durchsetzt. Sowohl in der Kapsel, wie in der Nähe der Bindegewebszüge liegt das Pigment in groben unregelmässigen Klumpen angehäuft, in den Zellen der Pulpa findet es sich hier und da in feineren Körnern. Im Knochenmark kommt es ebenfalls vor. Milz, Leber, Nieren und Knochenmark beherbergten bei den untersuchten Thieren die Parasiten ebenfalls, in gleicher Menge wie das Blut aus dem Herzen oder aus peripheren Gefässen.

Die Gesammtzahl der Affen, deren Blut auf Parasiten untersucht worden ist, betrug 62, und zwar waren 34 in Ostafrika durch Hrn. Geheimrath Koch, 12 ebenfalls in Ostafrika durch Hrn. Stabsarzt Zupitza, endlich 16 durch mich in Berlin untersucht.

Die Herkunft der Affen war bekannt bei 55, unbekannt bei 7.

Von ersteren stammten aus Ostafrika 49 (davon 19 mit Parasiten behaftet), aus Indien 6 (sämmtlich parasitenfrei).

Von den ostafrikanischen Affen waren 18 an der Küste gefangen, 31 im Inneren.

Von 18 Küstenaffen hatten 10 die Parasiten, von den übrigen 31 waren 9 inficirt. Daraus ist jedoch nicht zu schliessen, dass die Parasiten an der Küste häufiger vorkommen. Es befanden sich nämlich unter den

	Meerkatzen	Hundsaffen	Species nicht angegeben
a) an der Küste gefangenen 18 Affen:	14	3	1
davon inficirt 10 „ :	8	1	1
b) im Inneren gefangenen 31 Affen:	13	14	4
davon inficirt 9 „ :	7	2	—

Unter den im Inneren untersuchten Affen befanden sich also weniger Meerkatzen und diese stellen das grösste Contingent der inficirten. Sowohl an der Küste, wie im Inneren waren ca. 55 Proc. derselben mit Parasiten behaftet. Im Ganzen waren von 28 Meerkatzen (meist grüne M.) 15 inficirt, von 21 Hundsaffen 4, von 13 nicht genauer bezeichneten Affen 1.

Unter den 7 Affen, deren Herkunft unbekannt war, waren die Parasiten vorhanden bei 1 von 4 Hundsaffen; 1 Meerkatze und 2 nicht näher bezeichnete Affen waren frei davon.

Die Parasiten wurden constatirt sowohl in dem an der Küste gelegenen Dar es Salaam, wie mehr nach dem Inneren des ostafrikanischen Schutzgebietes zu in Masinde, Mpapua, Kilimatinde, endlich ganz im Inneren bei Kifumbiro, in der Nähe des Victoria Nyanza. Der muthmassliche Zwischenwirth muss also gleichfalls über einen grossen Theil des Schutzgebietes vertheilt sein.

In Wirklichkeit werden die Parasiten wohl noch häufiger vorkommen. Die Zahl derselben im Blute schwankt nämlich zu verschiedenen Zeiten erheblich, und so können sie bei einmaliger Untersuchung leicht übersehen werden. Bei denjenigen Affen, die ich in Berlin dauernd beobachten konnte, nahm die Zahl der Parasiten unter Schwankungen immer mehr ab. Eine Regelmässigkeit liess sich jedoch bei den Schwankungen nicht feststellen. Zwei Affen, die ich über 6 Monate lang von Zeit zu Zeit, wochenlang auch täglich, untersuchte, zeigten nach Ablauf dieser Zeit der eine spärlich, der andere ganz vereinzelte Parasiten. Schliesslich können sie ganz verschwinden. Die untersuchten Affen des Berliner zoologischen Gartens, die sich sämmtlich schon seit Jahren im Garten befanden, waren ausnahmslos frei von Parasiten. Wenn man hier in Europa Studien vor-

nehmen will, ist es also rathsam, nur frisch aus Afrika importirte Thiere, besonders Meerkatzen (Cercopithecus), zu wählen.

Es würde von Interesse sein, zu erfahren, ob die Parasiten ausschliesslich bei Affen vorkommen, die aus malarischen Gegenden stammen. Darüber können nur eingehende Nachuntersuchungen in tropischen Ländern Aufschluss geben, zu denen diese Zeilen hoffentlich anregen.

Erklärung der Abbildungen.

(Taf. V.)

(Nach Zeichnungen von V. Uwira.)

Fig. 1. Junger Parasit, auf einem rothen Blutkörperchen liegend, ringförmig.

Fig. 2. Mittelgrosser Parasit, auf einem rothen Blutkörperchen liegend.

Fig. 3. Erwachsener freier Parasit, stark chromatinhaltige (geisseltragende) Form.

Fig. 4. Erwachsener freier Parasit, chromatinarme Form.

Vergr. Zeiss, Apochrom. Immers. 2·0, Oc. 4.



[Aus dem hygienischen Institut der Universität Königsberg i./Pr.]

Ueber die Kohlensäureverunreinigung der Luft in Zimmern durch Petroleumöfen.

Von

Dr. E. Babucke.

Die Frage, inwieweit die Luft in Wohnräumen durch Anwendung der bekannten Petroleumöfen verunreinigt wird, ist deshalb der Lösung wohl werth, da diese Oefen von vielen Seiten als äusserst praktisch und bequem empfohlen werden. Ihr Verbreitung ist keine geringe und ihre Anwendung in Badezimmern, Laboratorien und anderen kleinen Räumen sehr beliebt.

Neben der Beurtheilung des praktischen Werthes dieser Oefen wollen wir die Frage einer Kritik unterziehen, ob dieselben hygienisch unanfechtbar sind.

Wir haben durch die Kohlensäurebestimmung der Luft in der Regel ein bequemes Mittel, den Werth derselben für den menschlichen Organismus abzuschätzen. Als Grenzwerth der Kohlensäuremenge in Wohnräumen ist, abgesehen von der Kohlensäureproduction durch Heizung und Beleuchtung, 1 pro mille anzusehen.

Haben wir jedoch eine Heizung oder Beleuchtung, bei deren Einrichtung den Gasen kein Abzug nach aussen möglich ist, so findet eine Production von Kohlensäure statt, welche eine directe Schädigung des menschlichen Organismus bewirken kann.

Lehmann[1] hat in einer Tabelle folgende Werthe angegeben, welche von Emmerich, Friedländer und Herter festgestellt sind:

[1] Lehmann, *Die Methoden der praktischen Hygiene*. 1890. S. 175.



Kohlensäureconcentration, die bei mehrstündiger Einwirkung nur minimale Symptome bedingt = 1 Procent;

Kohlensäureconcentrationen, die noch $^1/_2$ bis 1 Stunde ohne schwerere Störung zu ertragen sind = bis 8 Procent;

Kohlensäureconcentrationen, die rasch gefährliche Erkrankungen bedingen = ca. 30 Procent;

Wir wollen nun untersuchen, ob bei den Petroleumöfen ohne besondere Abführung der Gase die Menge der entwickelten Kohlensäure einen direct gesundheitsschädigenden Einfluss ausüben kann.

Zur Ausführung der Versuche standen mir zwei Räume zur Verfügung, ein grösserer und ein kleiner von 12 cbm Rauminhalt, welche durch eine Holzthür getrennt waren. Letzterer wurde zum Versuchszimmer bestimmt, da ich von der Voraussetzung ausging, dass gerade in solch kleinen Räumen ein Ofen ohne Abzug gefährlich werden könnte.

In dem kleinen Raum (1 Fenster, 12 cbm Luftinhalt) wurde nun der Petroleumofen aufgestellt.

Derselbe ist von der Königsberger Firma J. W. Haack geliefert und besteht:

1. aus einem 35‴ Blau-Bunsenbrenner,

2. einem durchgitterten Stativ von 62 cm Höhe,

3. einem Wasserbehälter, welcher oben auf das Stativ gesetzt werden kann.

Durch die Thür, welche die beiden Räume trennt, wurden zwei rechtwinklig gebogene Glasröhren geführt, von denen eine durch das Schlüsselloch, die andere durch ein in die Thür gebohrtes Loch, in den grösseren Raum gingen. Die Bohrung wurde im oberen Drittel der Thür gemacht, so dass man nach Belieben sowohl vom Boden als auch aus den oberen Regionen des Versuchszimmers Luft entnehmen konnte.

Die in den Nebenraum ragenden Enden der Glasröhren waren mit Gummischläuchen versehen, welche durch Sperrhähne abgeschlossen waren. Die Kohlensäurebestimmung der Luft des Versuchszimmers geschah nach der Pettenkofer'schen Flaschenmethode.

Zu diesem Zweck wurden zwei Flaschen von bekanntem Inhalt mit doppelt durchbohrten Korken versehen, durch welche zwei Glasröhren gingen, die eine bis auf den Boden der Flasche, die andere nur knapp bis in das Gefäss.

Um nun ausschliesslich nur Luft des Versuchszimmers zu erhalten, füllte man die Flasche mit Wasser, verband das längere Glasrohr der Flasche mit dem Gummischlauch der aus dem Versuchszimmer kommenden Glasröhre. Nun kehrte man die Flasche um und liess das Wasser ausfliessen.

Zur Bestimmung der Temperatur im Versuchszimmer war im unteren und oberen Theil desselben je ein Thermometer angebracht.

Ich lasse nun die Resultate meiner Versuche folgen:

I. Versuch.

Dauer der Heizung 2 Stunden.
Petroleumverbrauch 300 ccm.
Barometerstand 771.
Temperatur aussen 5°.
Temperatur im Vorzimmer 16°.
Temperatur im Versuchszimmer vor d. Versuch oben 10°, unten 9°.
" " " nach " " " 15°, " 13°.

Kohlensäuregehalt der Luft im Versuchszimmer vor dem Versuch 0·7 pro mille.

Kohlensäuregehalt der Luft im Versuchszimmer nach 2stündigem Brennen des Petroleumofens
im unteren Theil des Zimmers 1·2 pro mille,
" oberen " " " 5·9 " "

Ofen schlecht brennend. Beim Oeffnen des Zimmers starker Geruch nach Petroleum.

II. Versuch.

Dauer der Heizung 2 Stunden.
Petroleumverbrauch 300 ccm.
Barometerstand 766°.
Temperatur aussen 6°.
Temperatur im Vorzimmer 17°.
Temperatur im Versuchszimmer vor der Heizung unten 8°, oben 11°,
" " " nach dem Versuch " 12°, " 18°.

Kohlensäuregehalt der Luft im Versuchszimmer vor dem Versuch 0·6 pro mille.

Kohlensäuregehalt der Luft im Versuchszimmer
nach 1 stünd. Heizung unten 8·5, oben 11·0 pro mille,
" 2 " " " 10·5, " 12·5 " "

Ofen gut brennend. Beim Oeffnen des Zimmers schwacher Geruch nach Petroleum. Fenster verklebt.

III. Versuch.

Dauer der Heizung 2 Stunden,
Petroleumverbrauch 325 ccm.
Barometer 755.
Temperatur aussen 1°.
Temperatur im Vorzimmer 16°.
Temperatur im Versuchszimmer vor der Heizung unten 5°, oben 8°,
" " " nach " " " 9°, " 18°.

Kohlensäuregehalt der Luft im Versuchszimmer vor der Heizung 0·5 pro mille.



Kohlensäuregehalt der Luft im Versuchszimmer
nach 1 stünd. Heizung unten 2, oben 10·8 pro mille,
„ 2 „ „ „ 3·4, „ 12·4 „ „

Ofen sehr gut brennend. Beim Oeffnen des Versuchszimmers kaum wahrnehmbarer Geruch nach Petroleum.

Dem Versuch war eine starke Lüftung des Versuchszimmers vorausgegangen.

IV. Versuch.

Dauer der Heizung 1 Stunde.
Petroleumverbrauch 120 ^{ccm}.
Barometer 765.
Temperatur aussen 3^0.
Temperatur im Vorzimmer 18^0.
Temperatur im Versuchszimmer vor der Heizung unten 10^0, oben 15^0,
„ „ „ nach „ „ „ 11^0, „ 19^0.

Kohlensäuregehalt der Luft im Versuchszimmer vor der Heizung 0·7 pro mille.

Kohlensäuregehalt der Luft im Versuchszimmer
nach 1 stünd. Heizung unten 3·4, oben 10·4 pro mille.

Die Thür zwischen Vor- und Versuchszimmer hat vor dem Versuch längere Zeit offen gestanden.

Ofen gut brennend. Kein Geruch nach Petroleum am Ende des Versuches.

V. Versuch.

Dauer der Heizung 1 Stunde.
Petroleumverbrauch 110 ^{ccm}.
Barometer 760.
Temperatur aussen 2^0.
Temperatur im Vorzimmer 16^0.
Temperatur im Versuchszimmer vor der Heizung unten 5^0, oben 8^0,
„ „ „ nach „ „ „ 7^0, „ 12^0.

Kohlensäuregehalt der Luft im Versuchszimmer vor der Heizung 0·6 pro mille.

Kohlensäuregehalt der Luft im Versuchszimmer
nach 1 stünd. Heizung unten 3, oben 9·8 pro mille.

Ofen gut brennend. Schwacher Geruch nach Petroleum am Ende des Versuches.

VI. Versuch.

Dauer der Heizung 2 Stunden.
Petroleumverbrauch 200 ^{ccm}.
Barometer 756.
Temperatur aussen — 6^0.
Temperatur im Vorzimmer 16^0.
Temperatur im Versuchszimmer vor der Heizung unten 1$^1/_2$, oben 5^0,
„ „ „ nach „ „ „ 3, „ 10$^1/_2$^{0}.

Kohlensäuregehalt der Luft im Versuchszimmer vor der Heizung 0·4 pro mille.

Kohlensäuregehalt der Luft im Versuchszimmer
nach 2 stünd. Heizung unten 4·5, oben 9·9 pro mille.

Ofen sehr gut brennend. Kein Geruch nach Petroleum am Ende des Versuches.

Vor dem Versuch starke Ventilation des Versuchszimmers durch Zugluft.

VII. Versuch.

Dauer der Heizung 5 Stunden.
Petroleumverbrauch 600 ^{ccm}.
Barometer 761.
Temperatur aussen — 5°.
Temperatur im Vorzimmer 16°.
Temperatur im Versuchszimmer vor der Heizung unten 0, oben 3°,
„ „ „ nach „ „ „ $7^{1}/_{2}$, „ 14°.

Kohlensäuregehalt der Luft im Versuchszimmer vor der Heizung 0·4 pro mille.

Kohlensäuregehalt der Luft im Versuchszimmer
nach 5 stünd. Heizung unten 4·8, oben 12·3 pro mille.

Ofen sehr gut brennend. Kein Geruch nach Petroleum am Ende des Versuches.

Kräftige Ventilation des Versuchszimmers bis kurz vor Anfang der Heizung.

VIII. Versuch.

Dauer der Heizung 6 Stunden.
Petroleumverbrauch 750 ^{ccm}.
Barometer 760.
Temperatur aussen 5°.
Temperatur im Vorzimmer 15°.
Temperatur im Versuchszimmer vor der Heizung unten 3, oben 5°,
„ „ „ nach „ „ „ 10, „ 16°.

Kohlensäuregehalt der Luft im Versuchszimmer vor der Heizung 0·5 pro mille.

Kohlensäuregehalt der Luft im Versuchszimmer
nach 6 stünd. Heizung unten 5·3, oben 12·0 pro mille.

Ofen gut brennend. Kein Geruch nach Petroleum.

Lüftung vor dem Versuch.

IX. Versuch.

Dauer der Heizung 4 Stunden.
Petroleumverbrauch 480 ^{ccm}.
Barometer 765.
Temperatur aussen 3°.
Temperatur im Vorzimmer 15°.
Temperatur im Versuchszimmer vor der Heizung unten 8, oben 10°,
„ „ „ nach „ „ „ 12, „ 16°.

Kohlensäuregehalt der Luft im Versuchszimmer vor der Heizung 0·7 pro mille.

Kohlensäuregehalt der Luft im Versuchszimmer
nach 4 stünd. Heizung unten 4·0, oben 11·5 pro mille.

Ofen gut brennend. Kein Geruch nach Petroleum.

Vor dem Versuch hat die Verbindungsthür zwischen Versuchszimmer und Vorzimmer längere Zeit offen gestanden.

X. Versuch.

Dauer der Heizung 3 Stunden.
Petroleumverbrauch 380 ^{ccm}.
Barometer 764.
Temperatur aussen 3°.
Temperatur im Vorzimmer 16°.
Temperatur im Versuchszimmer vor der Heizung unten 5, oben 8°,
" " " nach " " " 8, " 14°.

Kohlensäuregehalt der Luft im Versuchszimmer vor der Heizung 0·5 pro mille.

Kohlensäuregehalt der Luft im Versuchszimmer
nach 3 stünd. Heizung unten 3·5, oben 10·0 pro mille.

Ofen ohne Petroleumgeruch brennend.

Temperatur- und Kohlensäuretabelle sämmtlicher Versuche.

Versuch	Dauer der Heizung	Aussentemperatur	Temperatur im Versuchszimmer vor d. Vers.		Temperatur im Versuchszimmer nach d. Vers.		Diff. zwischen Anfangs- und Endtemper.		Kohlensäuregehalt des Versuchszimmers vor d. Vers.	Kohlensäuregehalt nach d. Vers.	
			unten	oben	unten	oben	unten	oben		unten	oben
I	2 Std.	5°	9°	10°	13°	15°	4°	5°	0·7 ‰	1·2 ‰	5·9 ‰
II	2 "	6	8	11	12	18	4	7	0·6	10·5	12·5
III	2 "	1	5	8	9	18	4	10	0·5	3·4	12·4
IV	1 "	3	10	15	11	19	1	4	0·7	3·4	10·4
V	1 "	2	5	8	7	12	2	4	0·6	3·0	9·8
VI	2 "	−6	1½	5	3	10½	1½	5½	0·4	4·5	9·9
VII	5 "	−5	0	3	7½	14	7½	11	0·4	4·8	12·3
VIII	6 "	5	8	5	10	16	7	11	0·5	5·3	12·0
IX	4 "	3	8	10	12	16	4	6	0·7	4·0	11·5
X	3 "	3	5	8	8	14	3	6	0·5	3·5	10·0

Bevor ich auf das Ergebniss dieser Versuche eingehe, will ich noch zwei Arbeiten, welche in dieses Gebiet gehören, erwähnen. Die erste ist von Dr. Siebelt-Flinsberg[1], die zweite vom Oberstabsarzt Dr. Krocker.[2]

[1] Siebelt, Mittheilung über die Verwendbarkeit der Petroleumheizöfen für Hotels und Logirhäuser. *Der 26. schlesische Bädertag.* S. 43.

[2] Krocker, Ueber Petroleumöfen. *Militärärztliche Zeitschrift.* 1896. Nr. 2.

In der ersten Arbeit sind annähernd genaue Bestimmungen der Kohlensäureproduction angestellt, in der zweiten vermisse ich solche überhaupt. Siebelt bestimmte die Kohlensäuremenge der Luft folgendermaassen:

„50 ccm Calciumhydratlösung (Kalkwasser) wurden durch Zusatz eines Tropfen Phenolphtaleïn-Lösung roth gefärbt. Darauf wurde mit Hülfe der Wasserluftpumpe ein Luftstrom durch die Lösung geleitet, und zwar war der Versuch so angeordnet, dass in der Minute 500 ccm Luft angesaugt wurden.“

Je nach der Entfärbung der Lösung bestimmte Siebelt den Kohlensäuregehalt der durchgeleiteten Luftmenge.

Nach dieser Methode fand Siebelt in einem kleinen Zimmer von 30 cbm Rauminhalt nach einstündiger Heizung durch einen Petroleumofen die Kohlensäuremenge im Vergleich zum Kohlensäuregehalt der Luft vor dem Versuch (0·3 pro mille) verdreifacht, nach 2 Stunden verfünffacht. Wurden die Versuche dagegen in einem Zimmer von 50 cbm Rauminhalt angestellt, so betrug die Menge der Kohlensäure nach 1 Stunde das $1^1/_2$ fache, nach 2 Stunden das Doppelte des Normalen.

Krocker äussert sich über diesen Punkt folgendermaassen:

„Mit einem Abzugsrohr werden Petroleumöfen im Interesse der Wärmeausnutzung nicht versehen. Die Beimischung der Verbrennungsproducte zur Zimmerluft erscheint auch unbedenklich, sofern die Verbrennung eine vollständige ist, d. h. wenn der Ofen geruchlos brennt.“

Ob diese Behauptung durch eigene Experimente bestätigt wurde, ist aus der Arbeit nicht zu sehen.

Was nun den Heizeffect anbetrifft, so stellte Siebelt fest, dass mit dem von ihm angewandten Universalofen der Firma Hirschhorn-Berlin die Temperatur des Zimmers in der ersten Brennstunde um 5° bis 6° gesteigert werden könne, von da ab findet ein langsamerer Anstieg statt, doch könnte die Temperatur zwischen 13° und 14° gehalten werden. Krocker macht keine Angaben über die Temperaturerhöhung.

Siebelt hält den Petroleumofen „für ein gutes Aushülfs- oder Ergänzungsmittel, da wo die Kohlenheizung nicht anwendbar oder gelegentlich nicht ausreichend ist.“ In ganz ähnlicher Weise äussert sich Krocker, welcher die Petroleumöfen „zur Ergänzung anderweitiger Heizvorrichtungen und zur vorübergehenden Erwärmung“ für sehr geeignet hält.

Das Ergebniss meiner Versuche ist folgendes:

Wie schon vorher erwähnt, wurde zum Versuchszimmer ein kleiner Raum von 12 cbm Luftinhalt gewählt. Ich glaube kaum, dass für die Praxis kleinere Räume in Betracht kommen. Kleine Laboratorien, Bade-



zimmer, Wärterbuden u. s. w. haben für gewöhnlich einen jedenfalls nicht kleineren Rauminhalt. Meine Versuche geben also Resultate (abgesehen von der Temperatur), welche nur im ungünstigsten Falle in Wirklichkeit eintreten.

Die Temperatursteigerung betrug in den ersten Stunden im Durchschnitt 4° und stieg dann langsam höher. Befriedigende Temperaturen wurden erzielt, wenn schon eine gewisse Temperatur im Versuchszimmer bestand.

Dies zeigt sich hauptsächlich bei Versuch IV. Der hohen Endtemperatur von 11° und 19° entsprechen ziemlich hohe Anfangstemperaturen von 10° und 15°.

Aber auch bei den Versuchen mit niedriger Anfangstemperatur waren die Heizeffecte nicht ungünstige, wenn man bedenkt, wie schwer ein Zimmer mit niedriger Temperatur durch Ofenheizung mit Brennmaterialien zu durchwärmen ist.

Aus den Versuchen ergiebt sich, dass durch die Petroleumheizung doch Temperaturen erzielt werden können, die den Aufenthalt in Räumen, welche vorher unbenutzbar waren, möglich machen.

Ich will allerdings nicht unterlassen, ein Bedenken hier geltend zu machen. Der sehr milde Winter hatte Verhältnisse geschaffen, die den Temperaturbestimmungen sehr günstig waren.

Ob diese Oefen bei scharfer Kälte hinreichend heizen, muss ich deshalb dahingestellt sein lassen.

Bedenklicher sieht es mit der Verschlechterung der Luft durch die Petroleumheizung aus.

Hier sehen wir, dass bei allen Versuchen die Normalkohlensäuremenge von 1 pro mille (cf. 2) schon nach kurzer Zeit überschritten wird, und im Laufe der Heizung ergeben sich Kohlensäuremengen, welche bei längerer Einwirkung auf den Organismus, wenn auch nicht gesundheitsschädigende Einflüsse, so doch sicher Unbehagen bedingen würden.

Man sieht aus der Tabelle, dass die Luft im unteren Theil des Zimmers am wenigsten mit Kohlensäure durchmischt wird, dass die oberen Regionen dagegen die Maximalwerte aufweisen. In Versuch II dagegen ist auch im unteren Theil des Zimmers schon nach zwei Stunden eine bedeutende Kohlensäuremenge vorhanden. Bei diesem Versuch waren die Fenster mit Wattestreifen verdichtet, so dass die Poren- und Ritzenventilation stark behindert war.

Jedenfalls ist in solch' kleinen Räumen, wie das Versuchszimmer es ist, eine Petroleumheizung mit einer Kohlensäurereproduction verbunden, welche einen längeren Aufenthalt für unräthlich erscheinen lässt. Wir müssen uns aber sagen, dass dieses auch die ungünstigsten Verhältnisse

sind, welche in der Praxis bestehen. Denn Räume von dieser Kleinheit werden meistens nur zu vorübergehendem Aufenthalt gebraucht.

Was schliesslich die Kosten der Heizung anlangt, so sind dieselben gering. Der Ofen verbraucht stündlich ca. 120 ccm Petroleum. Also bei 8 stündiger Brenndauer würde ungefähr 1 Liter Petroleum verzehrt werden = ca. 20 Pfennig.

Ich kann also nach meinen Versuchen die Petroleumöfen zwar nicht als das Ideal einer Heizung bezeichnen, jedoch zur Aushülfe und zur vorübergehenden Heizung erscheinen sie mir in gewissen Grenzen geeignet.

Zum Schlusse sei es mir gestattet, meinem verehrten Chef, Herrn Professor v. Esmarch, für das Interesse, das er meinen Versuchen entgegen brachte, den verbindlichsten Dank auszusprechen.



Sechsjährige Erfahrungen bei der Behandlung der Tuberculose nach Robert Koch.

Von

Dr. **Paul Friedrich Krause,**
prakt. Arzt in Vietz a. d. Ostbahn.

Im Jahre 1895 habe ich[1] in ausführlicher Weise über meine Erfahrungen mit dem alten Koch'schen Tuberculin berichtet. Das Mittel ist von mir seit November 1892 systematisch angewendet worden, nach dem Bekanntwerden des neuen Tuberculins habe ich auch dieses benutzt, und drittens bin ich auch Koch in seinen Bestrebungen, die tuberculösen Mischinfectionen zu bekämpfen, gefolgt. Im Ganzen erstrecken sich meine Beobachtungen auf etwas über 6 Jahre.

Mit einer neuen Publication vor die Oeffentlichkeit zu treten, wurde ich durch zwei Gründe bewogen. Einmal haben sich meine Erfahrungen im Laufe der Jahre, wie das naturgemäss ist, erweitert und vertieft, so dass ich im Stande bin, dem 1895 Geschriebenen manches Neue hinzuzufügen. Zweitens aber — und das ist mir die Hauptsache — existiren über die Koch'schen Methoden bis jetzt nur sehr wenige Arbeiten von Autoren, die ihre Kranken Jahre lang hinter einander und unausgesetzt beobachtet haben. Dass aber allein auf diesem Wege ein wirklich abschliessendes Urtheil zu erlangen ist, dürften Freund und Feind zugeben. So denke ich denn, dass die nachfolgenden Zeilen nicht ungeeignet sein werden, eine zur Zeit bestehende Lücke mit ausfüllen zu helfen.

Ich werde zunächst die Krankengeschichten bringen und an diese dann eine kritische Besprechung anschliessen. Da ich mich über die Technik der Injectionen, Verdünnungen des Mittels, Sputumuntersuchung

[1] *Deutsche med. Wochenschrift.* Nr. 6—8.



und andere wichtige Dinge in meiner ersten Publication ausführlich ausgesprochen habe, so gehe ich diesmal darauf nicht ein und verweise den Leser auf das früher Gesagte. Wenn ich von Tuberculin schlechtweg spreche, so ist immer das alte gemeint.

Die Sputumuntersuchungen hat in der ersten Zeit Hr. Dr. Petruschky, damals Oberarzt des Ambulatoriums im Koch'schen Institute, besorgt. Nach seiner Berufung zum Director der bakteriologischen Anstalt zu Danzig hat Hr. Dr. Neufeld, gleichfalls Oberarzt am Koch'schen Institute, und seit November 1898 habe ich selbst die betreffenden Untersuchungen vorgenommen. Beiden genannten Herren spreche ich für ihre freundliche Bereitwilligkeit auch an dieser Stelle meinen besten Dank aus. Die vorliegende Arbeit wurde am 1. April abgeschlossen, Ausdrücke wie „jetzt" und ähnliche beziehen sich auf diesen Zeitpunkt.

1. W. S., geboren 1870. Eine Schwester ist im Alter von 28 Jahren an Lungenschwindsucht gestorben. Patient erkrankte im Mai 1892 an Husten, Stichen in der Brust und Nachtschweissen. In den folgenden Monaten magerte er mehr und mehr ab. Im November fanden sich rechts und links über den Spitzen veränderte Athmungs-, hinten links über der Scapula, rechts über und auf der Scapula auch Rasselgeräusche. Sputum fehlte, die Temperatur überschritt 37 nicht. Die Injectionen wurden mit $^1/_2$ ^{dmg} begonnen, bis 100 ^{mg} gesteigert und dauerten vom 19. November 1892 bis zum 13. Januar 1893; ihre Zahl betrug 29. Nach 2 und 4 ^{mg} traten hohe Reactionen bis über 39 ein. Später bewirkte zwar fast jede Erhöhung der Dosis auch eine Erhöhung der Temperatur, doch blieb letztere immer unter 38. Die Injectionen wurden ausgezeichnet vertragen — nur die hohen Dosen trübten das Befinden ein wenig —, Stiche, Husten und Nachtschweisse verloren sich, und es trat ein wahrer Wolfshunger ein; das Körpergewicht stieg um 5 ^{kg}. Objectiv fanden sich reinere Athmungs- und verminderte Rasselgeräusche. 8 Monate hielt die Besserung an, dann trat eine geringe Verschlechterung ein, in Folge deren sofort wieder zum Tuberculin gegriffen wurde. Die zweite Kur umfasste 9 Injectionen, die durchweg nur mässige Reactionen hervorriefen (37·3 war die höchste). Allmählich besserte sich der objective Befund so weit, dass Ende 1893 nur noch rechts hinten oben zuweilen ein spärliches Knacken vernommen wurde. Die Athmungsgeräusche waren überall rein. Ende April 1894 war wieder über beiden Lungenspitzen mässiges Rasseln vorhanden. In Folge dessen wurde eine neue Tuberculincur eingeleitet, die ebenfalls nur geringe Reactionen hervorrief und schnell zu Ende geführt werden konnte. Im Juli war bei durchaus reinen Athmungsgeräuschen das Rasseln auf ein Minimum reducirt. Die Injectionen waren, wie bisher, gut vertragen worden. Patient fühlte sich recht wohl.

Ende Juli verzog er von hier und wurde, da sein Befinden gut blieb, nicht weiter behandelt. Im Jahre 1895 fing er an Rad zu fahren und vertrug dies zuerst sehr gut. Dann wurde er leichtsinnig, machte täglich grosse Touren von 8 bis 10 Stunden, manchmal in forcirtem Tempo, und kam schliesslich etwas herunter, hustete auch einmal Blut. Im November 1895 stellte er sich mir wieder vor. Ich fand an den Lungen hinten beider-

seits keine Veränderungen, wohl aber links vorn oben, dicht unter dem Schlüsselbein, sehr selten auftretendes trockenes Rasseln, rechts oben vorn deutlich Bronchialathmen. Da eine neue Tuberculinbehandlung nicht eingeleitet werden konnte, beschränkte ich meinen Rath darauf, dem Patienten das Radfahren zu verbieten und ihm im Allgemeinen äusserste Vorsicht in seiner ganzen Lebensweise zu empfehlen.

In den nächsten Jahren sah ich den Kranken nicht. Erst am 6. März 1899 suchte er mich wieder auf und erzählte Folgendes. Es sei ihm in den Jahren 1896, 1897 und 1898 ganz ausgezeichnet ergangen. Vom 1. December 1898 an habe er seinem Körper übermenschliche Anstrengungen zumuthen müssen. Er habe den ganzen Monat hindurch keine Nacht im Bett verbracht, sondern täglich nur einige Stunden in Kleidern geschlafen. Ebenso habe er den Januar 1899 hindurch, wenn auch nicht so schlimm, wie im December zuvor, so doch über seine Kräfte arbeiten müssen. Anfang Februar habe er sich stark erkältet und Ende Februar eine Hämoptoe durchgemacht, bei der er etwa 50 ^{grm} Blut verlor, und von der er in den nächsten Tagen blutigen Auswurf behielt. Sein Befinden sei augenblicklich leidlich, nur habe er etwas Athemnoth und bekomme beim schnelleren Laufen Husten. Nachtschweisse habe er nicht, das Körpergewicht sei unverändert. Der objective Befund war folgender: Deutliche Schrumpfung beider Spitzen, die linke stark eingezogen, die rechte weniger. Athemgeräusch links vorn und hinten über der Spitze ein wenig abgeschwächt. Rechts vorn bis zur 3. Rippe verlängertes Exspirium, abgeschwächtes Inspirium. Derselbe Befund rechts hinten über der Spitze und neben dem Schulterblatt; an keiner Stelle sind Rasselgeräusche zu hören.

Patient wurde eindringlich darauf aufmerksam gemacht, dass er sich in grosser Gefahr befinde, und versprach, sich in allernächster Zeit einer neuen Tuberculincur zu unterwerfen.

2. F. N., geboren 1869. Die Patientin stammt aus einer Familie, in welcher bereits fünf Töchter im Alter von 20 bis 33 Jahren an Lungenschwindsucht zu Grunde gegangen waren. Sie selbst bot gar keine Abnormitäten an der Lunge, überhaupt keine tuberculoseverdächtigen Symptome dar. Aufmerksam wurde ich erst, als sie gelegentlich eines Aufenthaltes an der See Beklemmungen und schliesslich so heftige Athemnoth bekam, dass sie von einem Arzte des betreffenden Seebades schleunigst nach Hause geschickt wurde. Sie erhielt daraufhin im October 1893 drei Probeinjectionen, reagirte und wurde weiter mit Tuberculin behandelt. Die Kur dauerte vom 22. October 1893 bis zum 3. Januar 1894, die nach den Einspritzungen auftretenden Reactionen waren gering, das Befinden während und nach der Injectionsperiode ausgezeichnet. Im September 1894 war subjectiv und objectiv Alles gut, Probeinjectionen ergaben aber wieder deutliche Reaction, in Folge dessen wurde der Vorsicht wegen eine neue Kur in der üblichen Weise durchgeführt. Die letztere verlief ähnlich der ersten, Patientin befand sich bis zum Anfang December 1894 wohl. Am 10. December klagte sie über Mattigkeit und Stiche, über der rechten Spitze war abgeschwächtes Athmungsgeräusch hörbar, im Sputum fanden sich Influenzabacillen. Die Influenza wurde in der gewöhnlichen Weise behandelt, ausserdem aber Patientin in der eindringlichsten Form auf die ungeheure Gefahr aufmerksam



gemacht, in welcher sie in Folge der neuen Erkrankung schwebte. Leider fand die Warnung kein Gehör. Die Kranke verlobte sich — trotz meines energischen Abrathens — und fing an, nicht mehr so sorgfältig ihrem Zustand Rechnung zu tragen, als bisher. Sie tanzte, lief Schlittschuh, machte Schlittenpartieen mit, bei welchen sie öfters längere Zeit der Nachtluft ausgesetzt war u. s. w. Schon im April 1895 war der Lungenbefund wesentlich verändert; rechts über der Spitze hörte ich vorn und hinten ein deutlich verlängertes Exspirium, einige Wochen später auch trockene Rasselgeräusche. Ich versuchte, mit erneuten Injectionen gegen den offenbar schnelle Fortschritte in der Lunge machenden Process anzukämpfen. Diesmal verlief die Sache aber nicht so glatt. Es traten keine Reactionen ein, trotzdem ich ziemlich schnell bis 100 ^{mg} steigerte, ausserdem vertrug die Kranke die Injectionen nicht. Sie verlor den Appetit, magerte ab, fühlte sich elend und bekam allmählich ein so krankhaftes Aussehen, dass ich die Kur abbrach, sobald 100 ^{mg} erreicht waren (im Juni 1895), während ich sonst grundsätzlich 100 ^{mg} drei Mal hinter einander injicire. Damit war das Unglück aber noch nicht erschöpft. Einige Tage nach der Einverleibung von 100 ^{mg}, welche selbst keine Reaction hervorgerufen hatten, stieg die Temperatur und fing an, unregelmässig zu werden. Die Sputumuntersuchung ergab die Anwesenheit reichlicher Tuberkelbacillen und Streptokokken. Ich versuchte durch Inhalationen mit Ol. Menthae der Mischinfection Herr zu werden, schickte die Kranke auch nach einem Luftcurort, aber alle Mühe war vergebens. Die Temperatur entwickelte sich mehr und mehr zur steilen Streptokokkencurve (im Sinne Koch's), und im December 1895 starb die Kranke.

3. M. K., geboren 1873. Patientin stammt aus gesunder Familie, die ersten Beschwerden von Seiten der Lungen traten im Herbst 1893 auf, nachdem eine Influenza vorhergegangen war. Es stellten sich Stiche in der Brust, Kurzathmigkeit und Husten ein; der objective Befund war negativ. Die Beschwerden steigerten sich, im April 1894 war über der rechten Spitze relativ verkürzter Schall und ganz wenig abgeschwächtes Athemgeräusch nachweisbar, Probeinjection ergab deutliche Reaction. Die sofort angeschlossene Injectionskur dauerte vom 10. April bis 31. Juli. Das Befinden während derselben war im Anfang sehr schlecht, von Ende Juni an wurde es ganz plötzlich besser und blieb gut. Im Herbst 1894 fingen die Menses an, unregelmässig zu werden, heftige, kolikartige Schmerzen stellten sich während der Periode ein, anhaltender dumpfer Beckenschmerz gesellte sich dazu. Die gynäkologische Untersuchung ergab deutlich ausgeprägte Metritis und Endometritis. Im Februar 1895 nahm ich Curettement und keilförmige Amputation der Portio vor; unter der üblichen Nachbehandlung sind beide Erkrankungen allmählich ausgeheilt. Tuberkelbacillen wurden in der ausgeschabten Uterusschleimhaut nicht gefunden. Der objective Befund an den Lungen bot bis Ende Februar 1895 nichts Abnormes. Anfang März hörte ich über der ganzen rechten Seite verlängertes Exspirium und begann von Neuem zu injiciren. Die Einspritzungen wurden am 4. März mit 5 ^{mg} begonnen; dieselbe Dosis rief mehrfach Reaction hervor bis höchstens 37·6. 7·5 ^{mg} steigerten die Temperatur bis 37·8, darauf wurde zurückgegangen bis 6 ^{mg}, welche am 14. März zum ersten Male einverleibt wurden. Von



diesem Tage an wurde täglich zwei Mal injicirt, und zwar meistentheils beide Male die gleiche Dosis; gesteigert wurde bis zwei Mal täglich 300^{mg}. Während der Periode zweimaliger täglicher Injectionen erreichte die Temperatur 38·0 nie, überstieg aber 37·0 täglich ziemlich regelmässig. Zur Illustration schreibe ich die Messungen der letzten Tage nieder.

6. April	7	Uhr	V.	36·9		10. April	7	Uhr	V.	36·7	
	10	„	„	37·2	150^{mg}		10	„	„	37·2	200^{mg}
	12	„	„	37·1			12	„	„	37·0	
	2	„	N.	37·2			2	„	N.	36·9	
	4	„	„	37·2			4	„	„	37·0	
	6	„	„	37·3			6	„	„	37·7	
	8	„	„	37·3	150^{mg}		8	„	„	36·7	200^{mg}
7. April	8	Uhr	V.	36.3		11. April	7	Uhr	V.	36·5	
	11	„	„	37·3	150^{mg}		10	„	„	37·2	200^{mg}
	1	„	N.	37·1			12	„	„	37·0	
	3	„	„	37·1			2	„	N.	36·9	
	5	„	„	37·2			4	„	„	37·1	
	7	„	„	37·4			6	„	„	36·7	
	9	„	„	37·0	150^{mg}		8	„	„	37·0	200^{mg}
8. April	7	Uhr	V.	36·8		12. April	7	Uhr	V.	36·7	
	10	„	„	37·0	150^{mg}		10	„	„	37·1	250^{mg}
	12	„	„	37·0			12	„	„	37·0	
	2	„	N.	37·0			2	„	N.	37·0	
	6	„	„	36·9			4	„	„	37·1	
	8	„	„	36·8	150^{mg}		6	„	„	37.2	
							8	„	„	37·2	250^{mg}
9. April	8	Uhr	V.	36·8		13. April	7	Uhr	V.	36·6	
	10	„	„	36·5	200^{mg}		10	„	„	37·0	300^{mg}
	12	„	„	36·5			12	„	„	37·1	
	2	„	N.	36·7			2	„	N.	37·1	
	4	„	„	37·0			4	„	„	37·2	
	6	„	„	37·0			6	„	„	37·3	
	8	„	„	37·2	200^{mg}		8	„	„	37·1	300^{mg}

Das Befinden während der Injectionsperiode war — abgesehen von den menstrualen Beschwerden — ausgezeichnet und steigerte sich schliesslich zu einer Euphorie, wie sie der Arzt sich beim Kranken nicht grösser wünschen kann. Theils aus diesem Grunde, theils weil mir schliesslich die Tagesdosis von 600^{mg} als eine ganz respectable erschien, wurde die Kur am 13. April beendet. Langsam, sehr allmählich wurde der objective Befund besser. Im Juli wurden zwar noch rechts oben hinten deutliche trockene Rasselgeräusche gehört, doch schwanden allmählich alle Geräusche bis auf ein nicht sehr stark ausgesprochenes, aber doch sicher constatirbares verlängertes Exspirium über der rechten Spitze. Anfang October wurde das subjective Befinden wieder schlechter, so dass zur Sicherheit die Injectionen wieder aufgenommen wurden. Interessant war bei dieser Patientin, wie sie durch Beobachtung ihres Befindens selbst den Zeitpunkt herausfand, an welchem eine Wieder-



holung der Tuberculinbehandlung rathsam wurde. Sie kam nämlich im Laufe der Jahre mehrmals mit den Worten zu mir: „Mir ist wieder schlechter, ich glaube, ich muss Tuberculin bekommen.“ Die Injectionen, welche ich darauf hin vornahm, riefen denn auch jedes Mal Reactionen hervor.

Die Serie von Einspritzungen, welche im October 1895 begonnen wurde, dauerte vom 4. October bis zum 21. December. Es wurden 15 Injectionen gemacht, die meisten riefen eine geringe Reaction hervor, nur nach 30 ^{mg} ging die Temperatur bis 37·6 und blieb 2 Tage erhöht. In Folge dessen wurde diese Dosis mehrmals einverleibt, und es wurde erst weiter gesteigert, als sie keine Wirkung mehr erzielte. Das Befinden wurde bald besser und erreichte schliesslich denselben Status, wie er sich nach den früheren Injectionen eingestellt hatte. Leider acquirirte Patientin Ende Januar 1896 eine Influenza, die zwar nicht zu heftig auftrat — höchstes Fieber 38·3 —, von der aber eine nicht unerhebliche Schwäche und objectiv eine sehr unregelmässige Temperaturcurve zurückblieb. Die Temperatur ging öfters mehrere Tage hinter einander in die Höhe, manchmal bis 37·7, blieb dann eine Weile normal, ging wieder hoch, und so fort. Dieser Zustand hielt bis Mitte September 1896 an. Anfang October wurde von Neuem mit grosser Vorsicht Tuberculin angewendet. Vorher hatte ich mit Rücksicht auf die ungünstige Temperatur keine Injection gewagt. Wie zu erwarten stand, riefen die Injectionen jetzt stärkere Reactionen hervor, als es bei der letzten Serie geschah. Die Kur dauerte vom 10. October bis zum 30. März 1897, es wurden 25 Injectionen gemacht, mitunter mit grösseren Zwischenräumen, um dem Körper Zeit zur vollen Ueberwindung der Reaction zu lassen. Dieselben Dosen mussten mehrfach zwei, auch drei Mal hinter einander gegeben werden, die Reaction zog sich des Oefteren über mehrere Tage hin.

Der Lungenbefund war seit Juli 1895 mit geringen Schwankungen derselbe geblieben — verlängertes Exspirium, bald mehr, bald weniger ausgesprochen, aber immer deutlich nachweisbar, kein Rasseln.

Das subjective Befinden war seit der Influenzaerkrankung vom Januar 1896 sehr veränderlich. Es kamen wohl Wochen voller Euphorie vor, im Ganzen war die Patientin aber nicht zufrieden. Die Injectionscur vom October 1896 bis März 1897 besserte das Befinden zwar für einige Monate, im August 1897 wurde es aber wieder schlechter. Im September injicirte ich von Neuem, diesmal das neue Präparat. Die Kur dauerte vom 22. September bis zum 6. November; es wurden 25 Einspritzungen gemacht, die durchweg keine oder nur eine geringe Reaction zur Folge hatten; nachdem 2·0 ^{grm} erreicht waren, wurde aufgehört. Diesmal war der Erfolg glänzend. Das Körpergewicht hob sich um 1 ^{kg}, das Athmungsgeräusch besserte sich, so dass nur über der rechten Spitze ein eben angedeutetes, kaum wahrnehmbares verlängertes Exspirium zurück blieb, und das subjective Befinden wurde ausgezeichnet. Im Laufe des Jahres 1898 stieg das Körpergewicht um weitere $2^1/_4$ ^{kg}. Der Lungenbefund blieb unverändert, das subjective Befinden war andauernd ausgezeichnet. Im November 1898 wurden auf Wunsch der Patientin noch ein Mal 1, 5 und 10 ^{mg} zur Probe injicirt, riefen aber keine Reaction mehr hervor. Das Körpergewicht war 1895 bis 50 ^{kg} gefallen und hat sich allmählich bis $62^1/_4$ ^{kg} gehoben.



4. G. S., geboren 1881. Patientin stammt aus einer Familie, in der Tuberculose sich öfter gezeigt hat; eine Schwester der Mutter, der Grossvater mütterlicherseits und ein Bruder sind daran gestorben. Fall 5 ist eine Halbschwester der Kranken — derselbe Vater, die Mütter Schwestern. Schon im Jahre 1894 war Patientin viel kränklich, besonders hartnäckig zeigte sich eine Anämie, der therapeutisch nicht beizukommen war. Sorgfältigste Pflege, peinlichste Auswahl der Speisen, Eisen und sonstige hergehörige Medicamente brachten immer nur vorübergehend Besserung, so dass ich damals schon Verdacht auf latente Tuberculose schöpfte. Der objective Befund war aber negativ, und Probeinjectionen wurden abgelehnt. Im Februar 1895 constatirte ich über der rechten Spitze vorn und hinten verlängertes Exspirium. Die Eltern wünschten Untersuchung durch einen Specialisten, ich wies sie an Geheimrath Gerhardt in Berlin, der meinen Befund bestätigte und ausserdem die linke Spitze für gleichfalls, wenn auch in geringem Maasse, infiltrirt erklärte. Gerhardt sprach sich nach Angabe der Angehörigen nicht direct gegen eine Anwendung von Tuberculin aus, meinte aber, dass vorläufig wohl auch Luftveränderung genügen würde, und empfahl, die Patientin nach Soden zu schicken. Da dieser Vorschlag den Eltern aus verschiedenen Gründen nicht zusagte, gaben sie schliesslich ihre Einwilligung zu einer Injectionskur. Am 3. März wurde begonnen, am 7. Juni erfolgte die letzte Einspritzung. Es wurde täglich zwei Mal injicirt, meistentheils dieselbe Dosis, von zwei Mal täglich $^1/_2$ ^{mg} anfangend bis zu zwei Mal täglich 300 ^{mg}. Die Temperatur verhielt sich genau so, wie bei Fall 3: sie überschritt 38·0 nicht, ging aber an jedem Tage ziemlich regelmässig über 37·0 hinaus.

Das Befinden wurde schon einige Wochen nach Beginn der Kur besser, und, was mir besonders auffiel, die hartnäckige Anämie verlor sich unter der Behandlung, ohne dass irgend ein Medicament gereicht worden wäre, ausser eben dem Tuberculin. Patientin bekam tüchtigen Appetit, nahm zu an Gewicht, erholte sich überhaupt sichtlich. Die Geräusche an den Lungen verschwanden, so dass im August 1895 an keiner Stelle irgend welche Modificationen mehr gefunden wurden. Im November desselben Jahres hörte ich wieder rechts vorn oben ein geringes verlängertes Exspirium, rechts hinten und links bestanden normale Verhältnisse. Da das verdächtige Geräusch sich nicht wieder verlor, wurde zur Versicht im Januar 1896 eine neue Serie von Injectionen vorgenommen. Dieselbe dauerte vom 20. Januar bis zum 23. März. Es wurde jeden dritten oder vierten Tag eingespritzt, die Anfangsdosis betrug $^1/_2$, die Schlussdosis 100 ^{mg} (zum dritten Male). Reactionen traten mehrfach ein, gingen aber nicht über 37·5 hinaus. Nach Schluss der continuirlichen Behandlung habe ich das ganze Jahr 1896 hindurch der Patientin alle 4 Wochen 100 ^{mg} injicirt, in derselben Weise wie bei Fall 17. Der Lungenbefund wurde vom März 1896 an wieder ganz normal und blieb es bis Juli 1897. Im März 1897 acquirirte Patientin nämlich eine Influenza, die sie zunächst gut überstand; einige Zeit später aber fing sie wieder an zu kränkeln, und im Juli constatirte ich über beiden Spitzen verlängertes Exspirium, das sich rechts vorn bis zur zweiten Rippe erstreckte. Ausserdem war ab und zu ein feines Knacken hörbar; Sputum fehlte, die Temperatur hielt sich unter 37·0. Am 27. Juni begann ich von Neuem mit Tuberculin und wählte das neue Präparat. Die Anfangsdosis



betrug 2 dmg, da aber die Injectionen vorzüglich vertragen wurden, steigerte ich ziemlich schnell und konnte schon am 2. September die Kur mit 2 grm beschliessen. Die Zahl der Einspritzungen betrug 12, geringe Reactionen traten einige Male ein, die höchste, 37·4, erfolgte nach 0·85 grm. Ende October war lediglich über der rechten Spitze vorn und hinten verlängertes Exspirium wahrnehmbar. Das Körpergewicht, welches während der Kur keine Aenderung erfahren hatte, stieg nachher um 1 kg. Mitte Januar 1898 war das verlängerte Exspirium nur noch vorn über der rechten Spitze ganz schwach hörbar, sonst war an den Lungen nichts Pathologisches zu finden, mit Ausnahme einer kleinen Partie hinten rechts neben der Scapula. Hier machten sich ab und zu schnurrende Rhonchi bemerkbar, die aber wahrscheinlich die Folge einer frischen Erkältung waren. Das Körpergewicht hatte um weitere $2^1/_4$ kg zugenommen. Im Mai war wieder nur ein kaum wahrnehmbares verlängertes Exspirium über der rechten Spitze vorhanden. Schon im April war aber eine Drüse links am Halse geschwollen. Sie wurde allmählich grösser, weich und bot im Juni Fluctuation dar. Ich nahm in Narkose ausgedehnte Spaltung und gründliche Auskratzung mit dem scharfen Löffel vor. Die Wunde heilte langsam zu und war im August glatt vernarbt. An den Lungen blieb Alles gut bis zum 4. November. An diesem Tage hörte ich rechts deutlich verlängertes Exspirium bis unter die zweite Rippe hin, dazu einzelne schnurrende Geräusche. Patientin war stark anämisch und klagte über intensive Magenschmerzen. Ich zögerte nicht lange, sondern begann schon am 8. November Tuberculin zu injiciren und fing mit 1 mg an. Hiernach stieg die Temperatur nicht, durch $2^1/_2$ mg wurde sie bis 37·3 erhöht und hielt sich 3 Tage über 37·0. 3 mg bewirkten eine dreitägige bis 37·9, bei erster Wiederholung ebenfalls eine dreitägige bis 37·8, bei zweiter Wiederholung eine zweitägige bis 38·1 gehende Reaction. Ich ging auf 2 mg zurück. Da auch hiernach die Temperatur 2 Tage hindurch 37·0 überschritt bis höchstens 37·9, so verminderte ich die Dosis auf 1 mg. Diese Gabe wurde fünf Mal wiederholt und erzeugte vier Mal Reactionen, zuweilen bis 37·8, die fünfte Injection rief kein Fieber hervor. Dann folgten 2, 3 und 5 mg, die jede die Temperatur um ein Geringes — bis höchstens 37·3 — erhöhten. Nachdem am 14. Januar 1899 5 mg erreicht waren, wurde eine Pause bis zum 13. Februar gemacht.

Eigenartig war das Verhalten des Magens. Die heftigen Schmerzen hielten bis Ende December an; sie wurden nach der Mahlzeit stärker und trotzten jeder Therapie. Sorgfältige Auswahl der Speisen, Verabreichung von Natriumsalzen nach dem Essen, selbst kleine Dosen von Narcoticis hatten keinen Erfolg. Als aber Ende December die Anämie nachzulassen anfing, und der Kräftezustand im Ganzen sich hob, verloren sich auch die Magenschmerzen. Die Narbe am Halse links schwoll nach den ersten Injectionen ein wenig an und röthete sich, doch kam es nicht zur Eiterung. Späterhin wurde an dieser Stelle kein Einfluss des Tuberculins mehr bemerkt. Am 13. Februar wurden die Einspritzungen, mit 5 mg beginnend, wieder aufgenommen. Diese und die nächste Dosis von 10 mg erhöhten die Temperatur bis 37·3, nach 20 mg stieg sie bis 37·5. Die letzte Gabe ist bis zum 1. April mit meistens siebentägigen Pausen sechs Mal wiederholt worden und rief jedes Mal eine mittlere Reaction hervor. Die Kur wird vorläufig fortgesetzt werden, und zwar wünscht dies ganz besonders die



Patientin selbst. Sie hat jetzt sehr guten Appetit und sieht bedeutend frischer aus. Die Anämie ist noch nicht geschwunden, hat sich aber sichtlich gebessert. Das Körpergewicht war auf 51 kg gesunken und ist wieder bis 53 kg gestiegen. An den Lungen ist nur über der rechten Spitze, hier aber ganz deutlich, verlängertes Exspirium zu hören.

5. H. M., geboren 1864. Patientin ist die schon erwähnte Halbschwester von Fall 4. Sie hat von frühester Kindheit her an Drüsentuberculose gelitten, im Jahre 1886 wurde ein grosses Packet vereiterter Drüsen an der rechten Seite des Halses exstirpirt. Patientin hat drei Mal geboren, zum letzten Male im Jahre 1887; die Kinder sind anscheinend gesund. Im Sommer 1893 erkrankte Patientin an Stichen in der rechten Brust, Husten und häufigem starken Herzklopfen. Der objective Befund war negativ. Im October 1893 zeigte sich die rechte Spitze bis zur zweiten Rippe stark infiltrirt — gedämpfter Schall, Bronchialathmen, sehr reichliche Rasselgeräusche. Die Temperatur war normal. Die Injectionen wurden am 16. October begonnen und dauerten bis zum 25. Februar 1894, im Ganzen wurden 18 gemacht. Schon die ersten, niedrigen Dosen riefen starke Reactionen hervor, so dass mit grosser Vorsicht zu Werke gegangen werden musste. Die Einspritzungen wurden mit grossen Pausen gemacht, die Dosis wurde ganz allmählich erhöht. In der zweiten Hälfte der Kur wurde die Temperatur ab und zu unregelmässig, das Reactionsfieber zog sich öfters über mehrere Tage hin, auch in der Zeit zwischen zwei Injectionen trat manchmal ein plötzlicher Anstieg des Thermometers bis 38·0 ein. Die Erklärung hierfür kam später.

Der objective Lungenbefund machte langsam, aber stetig Fortschritte, so dass September 1894 nur über der rechten Spitze noch ein zwar rein vesiculäres, jedoch etwas abgeschwächtes Athmungsgeräusch hörbar war.

Schon nach der ersten Injection schwollen zu beiden Seiten des Halses, in der Achselhöhle, auf dem Schlüsselbein und im Nacken Drüsen an. Dieselben reagirten mehr oder weniger auf jede Injection. Nach Beendigung der Kur fing eine Drüse am Halse an zu abscediren, sie wurde eröffnet und ausgekratzt. Es folgte ihr eine ganze Kette, vom Processus mastoideus bis zur ersten Rippe reichend; diese wurden in einer Sitzung gespalten und ausgekratzt. Bis zum Sommer 1896 blieb das Bild dasselbe: die eine Wunde heilte — manchmal recht langsam und erst nach Chlorzinkätzungen —, eine andere wurde geschaffen, indem eine neue Drüse abscedirte und eröffnet werden musste. Schliesslich heilten sämmtliche Höhlen mit guter Narbenbildung, nur eine unter dem rechten Schlüsselbein schloss sich nicht, es blieb eine stetig eiternde Fistel zurück.

Der Lungenbefund blieb nicht so gut, wie er im September 1894 gewesen war. Das Athmungsgeräusch wurde erst rauh, dann bronchial, und spärliche Rasselgeräusche stellten sich ein. Am 2. März 1895 begann ich von Neuem, Tuberculin zu injiciren. Es wurde täglich zwei Mal eingespritzt, von zwei Mal täglich $^1/_2$ mg beginnend bis zu zwei Mal täglich 300 mg. Die Kur war am 30. März — also innerhalb von 28 Tagen — beendet, die höchste Reaction im Verlaufe derselben betrug 37·6. Im Uebrigen verhielt sich die Temperatur ebenso wie bei Fall 3 und 4, als diese beiden täglich zwei Injectionen erhielten, sie überstieg regelmässig im Verlaufe

von 24 Stunden 37·0, aber meist nur um ein Geringes. Das Befinden war während und nach der Kur ausgezeichnet. Die Lunge besserte sich wieder, die Rasselgeräusche verloren sich, doch blieb rechts vorn auf der zweiten Rippe in der Nähe des Sternums Bronchialathmen bestehen. Im Juni 1895 stellte sich noch eine merkwürdige Veränderung des Athmungsgeräusches an dieser Stelle ein. Die Inspiration erfolgte in zwei Tempi, als ob der Luftstrom ein ventilartiges Hinderniss zu überwinden habe. Der bronchiale Charakter verlor sich nicht ganz, so dass ich im September 1895 wieder zum Tuberculin griff. Am 23. September 1895 wurde mit 1 ^{mg} begonnen, am 28. Januar 1896 mit 60 ^{mg} aufgehört, im Ganzen wurden 21 Injectionen gemacht. Alle Dosen von 5 ^{mg} an riefen deutliche Reaction — bis zu 37·8 — hervor, es wurde deshalb mehrfach dasselbe Quantum ein paar Mal injicirt, auch sehr langsam die Dosis erhöht. Nach der Einspritzung von 60 ^{mg} wurde die bis dahin leidlich regelmässige Temperatur wieder dauernd höher, in Folge dessen brach ich die Kur ab. Der Grund dieser Störung war, wie bei dieser Patientin schon so oft, eine abscedirende Drüse.

Die Lunge besserte sich stetig. Im Sommer 1896 war das Athmungsgeräusch über der rechten Spitze etwas abgeschwächt, an der früher erwähnten Stelle auf der zweiten Rippe bestand immer noch saccardirte Inspiration, aber die Athmungsgeräusche waren sonst überall rein vesiculär und sehr deutlich. Die operirten Drüsen waren bis auf eine unter dem rechten Schlüsselbein verheilt und mit festem Narbengewebe bedeckt.

Patientin verzog von hier und wurde erst am 10. November 1898, also nach mehr als zweijähriger Frist, wieder von mir untersucht. Ueber der rechten Spitze fand ich schwach verlängertes Exspirium, die saccardirte Inspiration war bei flacher Athmung nicht mehr hörbar, wurde aber bei tiefer deutlich, das Inspirium selbst war überall rein vesiculär. Gewichtszunahme von 15 ^{kg}, Patientin bot das Bild einer blühenden, kräftigen Frau dar. Die Drüsen waren unverändert geblieben, auch die unter dem rechten Schlüsselbein hatte sich nicht geschlossen; eine Fistel führte 2 ^{cm} in die Tiefe, aus der sich Eiter entleerte. Mit der Fistel beschloss ich ein Experiment zu machen. Ich infiltrirte die Gewebe in ihrer Umgebung nach Schleich, kratzte, ohne die Fistel zu spalten, mit einem scharfen Löffel in der Tiefe aus, so gut es ging, und injicirte 1 ^{mg} Tuberculin. Darnach gab es eine kleine Reaction, ich injicirte nochmals 1 ^{mg}. Die zweite Dosis rief keine allgemeine, sondern nur noch eine heftige örtliche Reaction hervor — starkes Oedem, urticariaartiger Hautausschlag —, aber als ich den dritten Verband entfernte, war die Fistel fest geschlossen. Das Experiment war geglückt.

6. E. R., geboren 1873. Patientin stammt aus gesunder Familie und ist bis zu ihrer Verheirathung gesund gewesen. Sie hat ein Mal geboren, im Februar 1892, und das Kind 8 Monate genährt. Im März 1893 fing sie an zu kränkeln — Stiche in der Brust, viel Husten mit reichlichem Auswurf, ständige Nachtschweisse und starke Abnahme der Kräfte. Im Mai fand ich rechts vorn unter der Clavicula eine umschriebene Dämpfung, über dieser und in der nächsten Umgebung bestanden verschärftes Inspirium und spärliche knackende Geräusche. Im Sputum fand sich nichts von Bedeutung, die Temperatur war normal.



Die Injectionen wurden mit Decimilligrammen begonnen und zuerst täglich gemacht, bei 2 mg erfolgte die erste Reaction; des Oefteren rief dieselbe Dosis auch bei Wiederholung noch Temperaturerhöhung hervor. Die Entfieberung zog sich zuweilen über einige Tage hin, die Reaction trat mehrfach verspätet ein. Am 26. October wurden zum dritten Mal 100 mg eingespritzt. Die Temperatur ging darnach bis 38·0, doch wurde eine vorläufige Pause gemacht.

Der Lungenbefund besserte sich unverkennbar. Im November 1893 war die Dämpfung verschwunden, desgleichen das knackende Geräusch, das Inspirium hatte einen rauhen Ton. Nachtschweisse, Stiche und Husten verloren sich allmählich, starker Hunger fand sich, das subjective Befinden war vorzüglich.

Ende Januar 1894 stellten sich wieder Nachtschweisse ein. Der Lungenbefund ergab wenig Veränderung, im Kehlkopf hatte sich aber ein leichter Katarrh entwickelt. Da auch die Regio interarytaenoidea betheiligt war, charakteristische Heiserkeit bestand, so hielt ich den Process im Larynx gleichfalls für tuberculöser Natur. Ich nahm deshalb zur Unterstützung der nächsten Serie von Tuberculininjectionen, die Ende Januar begonnen wurde, Pinselungen der Larynxschleimhaut mit Milchsäure vor. Am 13. März wurden zum dritten Mal 100 mg eingespritzt, die eine Reaction von 37·8 zur Folge hatten. Darnach wurde wieder eine Pause gemacht. Die Zahl der Injectionen betrug 12, begonnen wurde mit 1 mg; die höchste Reaction betrug 38·5, sonst erreichte die Temperatur 38·0 nicht. Protrahirte Entfieberung, verspätete Reaction fehlten auch diesmal nicht.

Bis Ende Mai war das Befinden subjectiv und objectiv zufriedenstellend. Dann änderte sich der Lungenbefund, es wurde über der rechten Spitze verlängertes Exspirium hörbar. Einige kleine Dosen Tuberculin riefen keine deutliche Reaction hervor, bewirkten aber, dass eine Vermuthung, die ich schon lange gehegt hatte, zur Gewissheit wurde. Im Juli schwollen nämlich mehrere Drüsen am Halse an und zeigten damit, dass ausser der Lungen- auch eine Drüsentuberculose vorhanden war. Nun wurde mir auch die zeitweise Unregelmässigkeit der Temperatur erklärlich. Dieser Fall bot im Ganzen eine sehr interessante Parallele zu Fall 5, nur dass bei letzterem die Drüsen zur Vereiterung kamen, während sie hier wieder zurückgingen (ich verweise auf meine Publication vom Jahre 1895, wo diese Angelegenheit sehr eingehend besprochen ist). Ende Juli waren die Drüsen wieder abgeschwollen, über der rechten Lunge war noch immer verlängertes Exspirium zu constatiren. Ich fing, allerdings mit äusserster Vorsicht, von Neuem an, Tuberculin zu injiciren. Diese Serie dauerte vom 27. Juli bis zum 30. September. Reactionen traten mehrfach sehr deutlich ein, so dass ein Mal mit der Dosis wieder zurückgegangen werden musste. Die vorher etwas schwankende Temperatur wurde im Verlaufe der Cur bedeutend regelmässiger — höchste Erhebung am Tage 37·1 —, subjectiv und objectiv stellte sich langsam, aber stetig Besserung ein. Im Januar 1895 war an der Lunge bei ruhiger Athmung keine pathologische Veränderung mehr zu finden, drei Probeeinspritzungen von 5, 10 und 15 mg riefen keine Reaction hervor. Ich will hier vorweg bemerken, dass der Lungenbefund sich vom Januar 1895 an nicht mehr geändert hat, es war ja ab und zu einmal eine leichte Rauhigkeit des Athmungsgeräusches bemerkbar, dieselbe war aber immer



äusserst unbedeutend und nur bei ganz tiefer Athmung festzustellen. Im Verlaufe des Jahres 1895 habe ich noch zwei Mal für kurze Zeit Tuberculin injicirt, da ich zwar von Seiten der Lunge nichts befürchtete, aber wegen der Drüsentuberculose Sorge hatte. So injicirte ich vom 29. April bis zum 8. Mai einige Milligramme, hörte aber wieder auf, da Patientin mir plötzlich erzählte, dass sie seit einiger Zeit — schon vor den Injectionen — an unregelmässigen Blutungen aus den Genitalien leide. Die Kranke nahm die Sache nicht ernst, so dass ich erst Ende Mai eine gynäkologische Untersuchung vorzunehmen in die Lage kam. Es bestand eine hämorrhagische Endometritis, die ich durch Curettement und die übliche Nachbehandlung in einigen Wochen zum Verschwinden brachte. Vom 8. Juli bis zum 2. August habe ich dann nochmals einige Einspritzungen vorgenommen. Erst 20 ^{mg} riefen eine Reaction hervor, bis 37·6. Nunmehr glaubte ich mich berechtigt, mit gutem Gewissen von weiterer Tuberculinbehandlung absehen zu dürfen, da wohl tuberculöses Gewebe im Körper nicht mehr zu vermuthen war. Unterstützt wurde meine Ansicht sehr durch das Befinden der Patientin. Dieselbe hatte bisher gern und willig sich den Injectionen unterworfen, fragte jetzt aber ganz erstaunt, zu was ich sie noch mit Einspritzungen quäle; sie fühle sich doch dauernd so wohl, dass sie unmöglich noch krank sein könne. Das Körpergewicht ist im Laufe der Zeit von 56 auf 63 ^{kg} hinaufgegangen. Bei Abschluss der Arbeit besteht Graviditas VII mensis.

7. A. S., geboren 1879. Patientin stammt aus gesunder Familie. Sie erkrankte im November 1894, während sie mit den Eltern sich auswärts in Arbeit befand. Sie bekam einen Anfall, bei dem hellrothes Blut aus Mund und Nase stürzte, und wurde dann hierher transportirt. Ich fand die rechte Spitze infiltrirt, verschärftes, rauhes Inspirium, verlängertes Exspirium, spärliches feuchtes Rasseln, ausserdem ein Magengeschwür. Das letztere wurde zunächst zur Heilung gebracht — Bettruhe, geregelte Diät, Natriumverbindungen u. s. w.; Sputum war nicht vorhanden, die Temperatur normal. Am 12. Januar 1895 wurde 1 ^{mg} injicirt, wonach keine Reaction eintrat, 5 ^{mg} steigerten die Temperatur bis 38·2, bei Wiederholung bis 37·9, bei zweiter Wiederholung bis 39·0. Es wurde auf 2·5 ^{mg} zurückgegangen, hiernach stellte sich keine Reaction ein. 5 ^{mg} erhöhten die Temperatur auf 38·5, bei Wiederholung auf 37·2. Darnach traten keine deutlichen Reactionen mehr ein. Wenn auch die ziemlich niedrige Temperatur im Anschluss an die Injectionen immer in die Höhe ging, so überstieg sie doch 37·0 nicht mehr. Am 4. März wurden 100 ^{mg} zum dritten Male einverleibt. Das subjective Befinden wurde bald besser und steigerte sich auch nach Beendigung der Kur noch bedeutend. „Mir ist für hundert Thaler besser," meinte Patientin bei Gelegenheit einer Untersuchung im Sommer 1895. Der Lungenbefund besserte sich langsam. Die Eltern der Patientin sind Arbeiter, die regelmässig vom Frühjahr bis zum Spätherbst auf auswärtige Arbeit gehen und ihre sämmtlichen Kinder mitnehmen, in Folge dessen bekam ich in den Jahren 1896, 1897 und 1898 die Kranke nur ein Mal im Jahre, nämlich um die Weihnachtszeit herum, zur Untersuchung. Im Verlaufe des Jahres 1895 wurden die Geräusche über der Lunge allmählich normal, nur das Exspirium blieb leicht verlängert. Da das Befinden



sonst ausgezeichnet war und das Mädchen entschieden aufblühte, wurde eine Wiederholung der Tuberculinbehandlung weder von den Eltern der Patientin, noch von mir in's Auge gefasst. Die Lunge hat sich dann noch weiter gebessert, so dass jetzt bei ruhiger Athmung nichts Abnormes mehr zu hören ist, bei forcirter Athmung klingt das Exspirium über der rechten Spitze schwach verlängert.

8. F. K., geboren 1857. Patient stammt angeblich aus gesunder Familie und will immer gesund gewesen sein bis zum Herbst 1891. Damals erkrankte er an einer Influenza und hat sich nicht wieder ganz erholt. Er ist zum zweiten Male verheiratet, die erste Frau starb an Lungenschwindsucht. Im November 1893 fand ich eine schon recht vorgeschrittene Infiltration beider Lungen, besonders links vorn und hinten bestanden reichliche Rasselgeräusche. Das Sputum enthielt mässig reichlich Tuberkelbacillen, keine secundären. Die Temperatur überstieg täglich ziemlich regelmässig 37·0 bis zu 37·6. Die Verhältnisse lagen somit nicht günstig für eine Behandlung mit Tuberculin. Dies wurde dem Kranken nicht verschwiegen, da er aber dringend wünschte, dass das Mittel angewendet werde, so machte ich in vorsichtiger Weise einen Versuch. In grösseren Pausen wurden $^1/_2$, 1, 2 und sechs Mal hinter einander je 3 ^{mg} injicirt. Es traten mehrfach starke Reactionen, ein Mal bis 39·0, ein; während der Injectionen wurde die Temperatur bedeutend besser und erreichte an manchen Tagen nicht mehr 37·0. Das Körpergewicht stieg in 6 Wochen um $1^1/_2$ ^{kg}. Das subjective Befinden war ausgezeichnet. Am 26. Januar acquirirte Patient eine Influenza, gegen welche ich ihn, abgesehen von den üblichen inneren Mitteln, fortdauernd Aether camphoratus mittels der Curschmann'schen Maske inhaliren liess. Ende Februar waren die vorher massenhaft vertretenen Influenzabacillen aus dem Sputum verschwunden. Das Körpergewicht hatte in 14 Tagen um $2^3/_4$ ^{kg} abgenommen.

Am 2. März wurde wieder mit Tuberculin begonnen, und es wurden bis zum 20. April hinter einander 0·2, 0·4, 0·6, 0·8, 1, 2, 3, 5, 7·5, 6, 7·5, 8·5, 10, 10, 15 und 10 ^{mg} injicirt. Die höchste Reaction — 38·6 — trat nach 7·5 ^{mg} ein. Das subjective Befinden wurde unter den Injectionen recht gut, das Körpergewicht stieg sehr schnell um $1^1/_2$ ^{kg}. Aus äusseren Gründen erklärte Patient Ende April, die Behandlung mit Tuberculin aufgeben zu wollen. Ich habe ihn später nicht mehr untersucht, aber durch Erkundigung ermittelt, dass er sich noch eine Weile gehalten hat, jedoch schon im Jahre 1895 zu Grunde gegangen ist.

9. A. K., geboren 1871. Patientin, Frau des als Fall 8 beschriebenen F. K., stammt angeblich aus gesunder Familie und will bis zum Jahre 1893 immer gesund gewesen sein. Sie hat ein Mal geboren, im Jahre 1891, und ihr Kind 10 Wochen genährt. Im Juli 1893 fing sie an, sich schlechter zu fühlen — Stiche unter den Schulterblättern, Kreuzschmerzen, mässiger Husten. Im August 1893 trat eine Hämoptoe ein (etwa ein Tassenkopf Blut), der mehrere Tage blutiger Auswurf folgte. Im November 1893 ergab die physikalische Untersuchung beiderseits über den Lungenspitzen etwas verkürzten Schall, hinten über beiden Scapulae verschärftes Inspirium und reichliche feuchte Rasselgeräusche; vorn waren nur geringe Veränderungen

des Athmungsgeräusches constatirbar. Sputum war nicht vorhanden, die Temperatur überschritt 37·0 nicht. Die Tuberculininjectionen wurden am 18. November 1893 begonnen und dauerten bis zum 17. März 1894. Die niedrigen Dosen riefen nur mässige Reactionen hervor, bis höchstens 37·8, nach 30 mg stieg die Temperatur bis 39·4; es wurde auf 20 mg zurückgegangen, welche nun sechs Mal hinter einander injicirt werden mussten, bis keine Reaction mehr eintrat. Auch 100 mg bewirkten fünf Mal hinter einander Temperatursteigerung, erst die sechste Einspritzung verlief reactionslos. Im Ganzen wurden 21 Injectionen gemacht, zwischen denen mehrfach grössere Pausen eingelegt wurden. Der Lungenbefund besserte sich allmählich. Im März 1894 war das Athmungsgeräusch etwas rauh, doch überall deutlich vesiculär. Die feuchten Rasselgeräusche hatten sich gänzlich verloren, wohl aber waren über beiden Scapulae noch trockene, pfeifende Geräusche und ab und zu ein schnurrender Rhonchus hörbar. Husten und Stiche waren verschwunden, das Befinden vorzüglich, der Appetit hatte sich zu einem enormen Hunger ausgebildet. Ich habe vom März 1894 an nicht mehr Gelegenheit gehabt, die Kranke zu untersuchen, im Jahre 1895 — nach dem Tode ihres Mannes — verzog sie von hier und verheiratete sich wieder. Nach Erkundigungen, die ich angestellt habe, sind die Lungen in gutem Zustande geblieben. Auch eine Entbindung, die im Jahre 1897 erfolgte, ist glatt verlaufen.

10. M. T., geboren 1867. Patientin stammt angeblich aus gesunder Familie; seit wann sie krank sei, ist nicht genau festzustellen. Anfang August 1894 kam sie in meine Behandlung. Beide Lungenspitzen zeigten sich infiltrirt. Links waren die Athmungsgeräusche rein, ab und zu von ganz spärlichem feuchten Rasseln begleitet. Rechts war das Athmungsgeräusch schwach bronchial, feuchtes Rasseln bestand ebenfalls, etwas reichlicher, als links. Auch der Kehlkopf war nicht unerheblich afficirt. Die Stimmbänder waren geröthet, etwas geschwollen, die Taschenbänder und die Regio interarytaenoidea sehr stark geschwollen und aufgelockert. Im Sputum fanden sich reichlich Tuberkelbacillen, keine secundären; die Temperatur war annähernd normal.

Somit lag der Fall schon stark an der Grenze, welche für Tuberculinbehandlung gezogen ist. Auf dringenden Wunsch der Patientin wurde eine Injectionscur versucht und damit am 17. August begonnen. Die erste Serie dauerte bis zum 29. September, es wurden 15 Einspritzungen gemacht. Gleich die ersten Dosen riefen deutliche Reaction hervor, dieselbe Dosis musste öfters wiederholt werden, im Allgemeinen wurde jeden dritten Tag injicirt. Am 29. September wurden 30 mg einverleibt, dann wurde eine Pause bis zum 29. October gemacht. Am 30. October wurde wieder, und zwar mit 10 mg, begonnen. Reaction trat erst nach 30 mg ein. In ganz langsamem Tempo konnte allmählich bis zu 100 mg gesteigert werden, die am 12. December zum dritten Male verabfolgt wurden. Die Zahl der Einspritzungen während der zweiten Serie betrug ebenfalls 15. Mit Rücksicht auf die schwere Erkrankung des Kehlkopfes wurde vom 24. August bis zum 20. October täglich Milchsäure, in allmählich steigender Concentration bis zu 50 Procent, endolaryngeal angewendet. Das subjective Befinden wurde bald nach den ersten Injectionen besser und blieb so bis Ende December.

Der Appetit hob sich bedeutend, Patientin nahm in den ersten 4 Wochen $3^1/_2$ kg zu. Husten und Auswurf verloren sich sehr langsam und waren Anfang December fast verschwunden. Die Temperatur wurde schon nach den ersten Einspritzungen normal. Ich führe zur Illustration aus meinen Notizen einige an.

5. September. Rasseln vermindert. Regio interarytaenoidea blasser, auf der Epiglottis ein zerfallender Tuberkel, am linken Stimmbande grössere Ulceration — war zuerst in Folge der starken Schwellung nicht sichtbar —, Taschenbänder beiderseits etwas abgeschwollen.

1. October. Kein Rasseln mehr. Der Tuberkel auf der Epiglottis reinigt sich. Ulceration am linken Stimmband wenig verändert. Taschenbänder beiderseits noch geschwollen.

30. October (nachdem 4 Wochen keine Behandlung mit Tuberculin stattgefunden hatte). Rechts und links stärkeres Rasseln, rechts oben vorn deutliche Dämpfung und Bronchialathmen. Regio interarytaenoidea und Epiglottis normal, Ulceration am Stimmband ebenfalls verheilt, Taschenbänder noch etwas geschwollen.

30. November. Links über der Lunge keine Veränderungen mehr. Rechts vorn stärkeres, hinten weniger deutliches verlängertes Exspirium, das vorn einen ausgesprochen bronchialen Charakter hat. Nirgends mehr Rasseln. Beide Stimmbänder deutlich sichtbar, das linke hat, der ursprünglich ulcerirten Partie entsprechend, einen gezackten Rand. Das rechte Taschenband ist noch ein wenig geschwollen, sonst ist im ganzen Kehlkopf nichts Pathologisches mehr zu finden.

19. December. Befund wie am 30. November, doch ist das Athmungsgeräusch über der rechten Lunge nur noch schwach bronchial. Am 25. December zog sich Patientin eine starke Erkältung zu. Sie stand, bei strenger Kälte und scharfem Nordost, nur mit einem dünnen Umschlagetuch über den Kleidern versehen, etwa $1^1/_2$ Stunden vor der Kirche, um einen Hochzeitszug ankommen und wegfahren zu sehen. Die bis dahin normale Temperatur stieg auf 38·0, und Durchfälle stellten sich ein. Bald kamen auch vermehrter Husten und Auswurf. In letzterem fanden sich massenhaft Influenzabacillen. Gegen die Mischinfection wurde die im Koch'schen Institut übliche Therapie angewendet. Die Kranke bekam nach einander Ol. Menthae zur Inhalation, innerlich Jodkali, Ipecacuanha, Natr. salic. u. s. w. Im Februar machte ich noch einen Versuch. Angeregt durch einen Aufsatz von Oskar Kniffler[1] liess ich Patientin einige Wochen täglich 30 grm einer 2·75 procent. Lösung von Jodoform in Olivenöl per rectum appliciren. Alle Mühe war aber vergebens. Die Influenzabacillen liessen sich nicht vertreiben, im März wurde die Curve steiler — starke Remission Morgens, hohe Exacerbation Abends, echte Streptokokkencurve im Sinne Koch's, und die Sputumuntersuchung ergab auch die Anwesenheit reichlicher Streptokokken. So blieb der Zustand, bis am 9. April unter zunehmender Entkräftung der Exitus eintrat.

[1] Jodoform zur inneren Anwendung. Abgedruckt in Behring's *Gesammelte Abhandlungen zur ätiologischen Therapie von ansteckenden Krankheiten.*



11. F. T., geboren 1861. Patient stammt aus gesunder Familie und ist bis zum Jahre 1894 immer gesund gewesen. Im Herbst dieses Jahres erkrankte er an Stichen in der Brust, namentlich rechts, verlor den Appetit, magerte ab und fühlte sich andauernd elend, sowie zu jeder Arbeit unfähig. Husten und Nachtschweisse waren nicht vorhanden. Im December 1894 nahm ich die erste Untersuchung der Lungen vor, die absolut negativ ausfiel. Patient war aber in grosser Angst, dass sein Leiden beginnende Lungenschwindsucht sei, und beruhigte sich nicht, als ich ihm nach jeder neuen Untersuchung versicherte, dass an den Lungen nichts Krankhaftes zu finden sei. Ich schlug ihm deshalb im Januar 1895 vor, dass einige Probeinjectionen gemacht werden möchten, um die Diagnose sicher zu stellen. Nach 10 ^{mg} trat eine deutliche Reaction bis 38·0 ein, ausserdem schwollen beiderseits die Axillardrüsen an, rechts stärker als links. Auch war in der rechten Achselhöhle während des Reactionsfiebers eine leichte Verlängerung des Exspiriums zu constatiren. Die Injectionen wurden fortgesetzt, im Ganzen dauerte die Kur vom 17. Januar bis zum 30. April. Die Zahl der Einspritzungen betrug 14, die niedrigen Dosen — es wurde nach dem Eintritt der ersten Reaction wieder zurückgegangen — riefen noch mehrfach Temperatursteigerung hervor, später blieb die Allgemeinreaction aus, doch trat nach jeder Injection bis zum Schluss örtliche Reaction ein. Zwischen den einzelnen Einspritzungen wurden mehrfach grössere Pausen gemacht, da die Drüsen sehr langsam abschwollen. Das Athmungsgeräusch blieb links dauernd normal, rechts machte sich die erwähnte Modification in der Achselhöhle des Oefteren bemerkbar und verlor sich erst gegen Ende der Kur.

Das subjective Befinden wurde bald besser, nur nach den Injectionen wurde es mitunter auf 1 bis 2 Tage schlechter. Die Stiche verloren sich im März ganz. Der Appetit wurde schon im Februar gut, litt auch durch die Einspritzungen, selbst wenn Reaction eintrat, nur wenig. Nach Beendigung der Kur hatte Patient absolut keine Beschwerden mehr und blieb etwa $3^1/_2$ Jahre ganz gesund. Im September 1898 acquirirte er eine Influenza, die mehrere Wochen anhielt, und von der er einige Störungen zurückbehielt. Er bekam Stiche in der linken Brust, der Husten schwand nicht, und der Appetit blieb schlecht. Unter der üblichen, internen Behandlung verloren sich die letztgenannten Erscheinungen allmählich, und am 3. Februar 1899 bestanden nur noch die Stiche in der linken Brust. Doch seien die letzteren auch nicht so schlimm, gab Patient an, dass sie ihn an der Ausübung seines Berufes — er ist Bahnwärter — hinderten.

Objectiv war an der rechten Seite nichts festzustellen, links war hinten über der Spitze und vorn unterhalb, sowie neben der Mamille das Athmungsgeräusch nicht ganz rein. Von den Drüsen war nichts mehr zu fühlen. Das Aussehen des Patienten war nach jeder Richtung hin ausgezeichnet.

12. M. S., geboren 1873. Die Mutter ist an Kehlkopf-, eine Schwester der Mutter und wahrscheinlich auch die Grossmutter mütterlicherseits sind an Lungentuberculose gestorben. Patientin erkrankte im Jahre 1893 an Husten, Stichen in der Brust und häufigen Kreuzschmerzen. Februar 1894 fand die erste Untersuchung statt, die leichte Anämie und eine zum Stillstand gekommene rechtsseitige Skoliose ergab. Der Lungenbefund war

negativ. Probeinjectionen riefen deutliche Reaction hervor, die Temperatur stieg nach 1 mg schon ein wenig, nach 2 mg über 38·0. Es wurde zunächst abgewartet, als aber im Juni über der rechten Spitze und links hinten neben der Scapula Veränderungen des Athmungsgeräusches sich einstellten — verlängertes Exspirium, leicht bronchiales Inspirium, spärliches trockenes Rasseln —, wurde eine reguläre Tuberculinbehandlung eingeleitet. Dieselbe dauerte etwa 9 Wochen; es wurden 15 Injectionen gemacht, welche ziemlich regelmässig Reactionen bewirkten. Nach 10 und 15 mg traten Steigerungen bis 39·4, bezw. 38·6 ein. Die Entfieberung zog sich mehrfach über einige Tage hin.

Die Injectionen wurden sehr gut vertragen, Stiche, Husten und Kreuzschmerzen verloren sich, es stellte sich guter Appetit ein, das Körpergewicht stieg in 3 Monaten von 58 auf 62 kg. Objectiv war nach Beendigung der Kur nur noch über der rechten Spitze ein leicht abgeschwächtes, ganz schwach bronchiales Inspirium, sowie ab und zu ein geringes Giemen hörbar. Ende October 1894 waren an der Lunge keine Geräusche hörbar, ebenso wenig am 11. December. Probeinjectionen, die in diesem Monat gemacht wurden, riefen zuerst keine Reaction hervor, erst nach 10 mg stieg die Temperatur auf 37·5.

Am 19. Januar 1895 war über der rechten Spitze wieder abgeschwächtes Inspirium, ausserdem verlängertes Exspirium hörbar. Da nun schon die Probeeinspritzungen im December zuvor eine zwar geringe Reaction, aber doch zweifellos eine Reaction erzeugt hatten, so wurde zur Sicherheit eine neue Serie von Injectionen einverleibt. Die Kur dauerte bis zum 2. März, die einzelnen Dosen wurden in folgender Weise erhöht: 1, 2·5, 5, 10, 20, 40, 60, 60, 75, 100, 100, 100 mg.

Die ersten acht Einspritzungen riefen ohne Ausnahme Temperatursteigerungen hervor, deren höchste nach 60 mg mit 38·0 erreicht wurde, die letzten vier bewirkten keine Reaction mehr. Das schon vorher ausgezeichnete Befinden wurde durch die Kur in keiner Weise alterirt. Der objective Befund über der Lunge näherte sich allmählich fast der Norm, nur eine leichte Verlängerung des Exspiriums über der rechten Spitze blieb in der Folgezeit dauernd hörbar.

Ende Juni 1895, fast 4 Monate nach Beendigung der Kur, vorgenommene Probeinjectionen riefen keine Reaction hervor. Zwei Jahre blieb subjectiv und objectiv Alles gut. Patientin wurde etwas nachlässiger in ihrem Verhalten, tanzte auch, trotz strengsten Verbotes, ab und zu, neigte im Frühjahr 1897 wieder leichter zu Erkältungen, die sie aber nicht ernst nahm, und erkrankte schliesslich Ende Juni 1897 recht schwer. Das Körpergewicht nahm rapide ab, Husten, Stiche zwischen den Schulterblättern und grosse Mattigkeit stellten sich ein. Objectiv fanden sich beide Spitzen infiltrirt, besonders die rechte, über welcher hinten und vorn bis unter die zweite Rippe ausser veränderten Athmungs- reichliche feuchte Rasselgeräusche zu hören waren. Die Temperatur überstieg 37·0 täglich um ein Geringes, die Sputumuntersuchung ergab ein negatives Resultat. Am 7. Juli wurde mit Injectionen begonnen, und diesmal das neue Präparat gewählt. Die Kur dauerte bis zum 31. August, die Zahl der Injectionen betrug 19. Anfangs wurde jeden zweiten Tag, später in grösseren Pausen gespritzt. Es wurde mit 2 dmg begonnen und mit 2 grm abgeschlossen. Die Temperatur blieb von der vierten Injection an unter 37·0, abgesehen von den auf die In-



jection folgenden Stunden. Die meisten Einspritzungen riefen nämlich kleine Reactionen bis höchstens 37·5 von gewöhnlich eintägiger Dauer hervor. Nur ein Mal — nach 2 cgrm — wurden 38·2 erreicht.

Das Befinden wurde während der Kur langsam besser, Husten und Auswurf hörten auf, und das Körpergewicht, wenn es auch zuweilen gleich nach der Injection vorübergehend sank, stieg doch im Ganzen. Die Geräusche über der linken Lunge verloren sich ganz, rechts schwand das Rasseln, doch blieb bis zur zweiten Rippe deutlich verlängertes Exspirium. Am 30. November war der objective Befund ungefähr derselbe, das Befinden bei vortrefflichem Appetit andauernd gut.

Am 3. April 1898 fand ich durch Auscultation keine Veränderung, wohl aber war durch Inspection eine unzweifelhafte Schrumpfung des Lungengewebes festzustellen. Die rechte Fossa supraclavicularis war beträchtlich eingesunken, die Percussion ergab keine wesentliche Differenz gegenüber der linken Seite. Da das Befinden unverändert gut blieb, kam Patientin erst Februar 1899 wieder zur Untersuchung, die ein wesentlich anderes Resultat zeitigte. Patientin sah gesund aus, der Thorax hatte sich prachtvoll entwickelt — auch die rechte Fossa clavicularis zeigte keine Spur von Einsenkung mehr — und athmete tief und ergiebig. Die Athmungsgeräusche waren bei flacher Athmung überall normal, bei tiefer hörte man über der rechten Spitze vorn ein leicht verlängertes Exspirium.

13. M. S., geboren 1862. Patientin stammt aus gesunder Familie, hat vier Mal geboren, zum letzten Mal im Jahre 1892. Weihnachten 1894 erkrankte sie an Influenza und erholte sich nicht wieder. Im Frühjahr 1895 machte sie eine Hämoptoe durch, bei der sie einen Tassenkopf Blut verlor; solche Anfälle wiederholten sich 1895 und 1896 mehrfach. 1897 wurde keiner beobachtet, doch stellte sich öfters blutiger Auswurf ein.

Am 5. April 1897 kam Patientin in meine Behandlung. Die Untersuchung ergab über beiden Lungen starke Infiltrationen, die rechts vorn von der Spitze bis unter die vierte Rippe, hinten bis zur Mitte des Schulterblattes, links vorn von der Spitze bis unter die zweite Rippe reichten. Hinten links war nur die Spitze selbst afficirt. Rasselgeräusche waren beiderseits reichlich vorhanden, das Sputum enthielt sehr viele Tuberkelbacillen. Die Temperatur erreichte 37·0 nicht, der Kräftezustand war leidlich. Subjectiv wurde über heftige Schmerzen in der Brust geklagt und über zunehmende Mattigkeit, die sich zu absoluter Arbeitsunfähigkeit gesteigert hatte.

Auf dringenden Wunsch der Patientin wurde, trotzdem die Verhältnisse keineswegs mehr günstig lagen, am 28. April die Tuberculinbehandlung eingeleitet. Dieselbe dauerte ein wenig über 4 Monate, es wurden 22 Injectionen gemacht, zumeist mit grösseren dazwischen liegenden Pausen. 5 mg erhöhten die Temperatur auf 38·4 und beeinflussten sie erst bei der dritten Wiederholung nicht mehr. Auch später musste dieselbe Dosis mehrfach gegeben werden, bis die Reaction ausblieb, z. B. 20 mg drei Mal, 50 mg sechs Mal hinter einander. Am 30. August wurden zum ersten Male 100 mg einverleibt. Da die Temperatur darnach nicht stieg, wurde aufgehört. Die Injectionen wurden in einer Weise gut vertragen, wie ich es bei der schon beträchtlichen Zerstörung von Lungengewebe kaum für möglich gehalten hätte. Das Befinden besserte sich schon nach einigen Wochen, der Husten wurde

weniger, und guter Appetit stellte sich ein. Das Körpergewicht stieg bis Ende August von $54^1/_2$ auf 58^{kg}. Parallel damit hob sich der Kräftezustand. So erzählte mir Patientin, die im April zu jeder Arbeit unfähig gewesen war, Ende October voll Freude, dass sie in ihrer Wirthschaft tüchtig beim Dreschen geholfen habe. Für Leser, denen ländliche Verhältnisse fremd sind, sei bemerkt, dass das Dreschen mit dem Flegel zu den körperlich am meisten anstrengenden Arbeiten in der Landwirthschaft gehört.

Der objective Befund über den Lungen besserte sich sehr langsam. Zuerst verlor sich, wie fast bei allen meinen Kranken, das feuchte Rasseln. Davon war schon Ende Juli nichts mehr zu hören. Am 22. October bestand über der rechten Spitze und von da vorn bis zur vierten Rippe, hinten bis zur Mitte des Schulterblattes reichend, verschärftes In- und verlängertes Exspirium. Dieselbe Modification zeigte sich links, war aber auf die Spitze beschränkt. Am 16. December hatte sich der Befund wenig geändert, die Veränderung des Athmungsgeräusches war besonders links hinten oben deutlich, rechts vorn in Höhe der dritten Rippe hörte ich einige schnurrende Geräusche. Eine Hämoptoe oder blutiges Sputum hatten sich seit Beginn der specifischen Behandlung nicht mehr eingestellt.

Ab und zu vorgenommene Untersuchungen des Sputums ergaben zwar eine Verminderung der Tuberkelbacillen, doch schwanden die letzteren nicht ganz. Ich drängte deshalb schon im Januar 1898, dass die Behandlung mit Tuberculin wieder aufgenommen werde. Patientin lehnte aber energisch ab. Es ginge ihr so vorzüglich, dass die Einspritzungen mindestens überflüssig seien; sie hoffe auch in Kurzem ohne dieselben ganz gesund zu werden. Am 2. Mai 1898 war links vorn über der Spitze und über der zweiten Rippe neben dem Brustbein eine eben angedeutete, hinten über der Spitze und neben dem Schulterblatt deutliche Verlängerung des Exspiriums wahrnehmbar. Dasselbe Phänomen bestand rechts in deutlicher Weise vorn von der Spitze bis zur dritten Rippe, hinten bis zum Schulterblattwinkel reichend. Das Inspirium war überall rein, kein Rasseln. Das subjective Befinden war so gut, dass Patientin meinem erneuten Vorschlag, wieder mit Tuberculin zu beginnen, denselben Widerstand entgegensetzte, wie bisher. 15 Tage später kam sie aus eigenem Antriebe. Sie gab an, seit 8 Tagen gehe es ihr schlecht, sie fühle sich elend, werde zunehmend schwächer, habe keine Spur Appetit, Stiche in der Brust, Nachtschweisse u. s. w. An den Lungen war keine wesentliche Veränderung gegenüber dem zuletzt aufgenommenen Befund zu constatiren, aber die Temperatur ging täglich bis 39·0 in die Höhe, im Sputum fanden sich Influenzabacillen und reichliche Streptokokken. Die Mischinfection wurde in der üblichen Weise zu bekämpfen gesucht, trotzte aber allen Mitteln, und schon im August 1898 trat der Exitus ein.

14. L. B., geboren 1867. Der Vater starb an Tuberculose der Lungen, ein Bruder im 31. Lebensjahre an Tuberculose des Kehlkopfes mit secundärer Betheiligung der Lungen, ein Bruder (Fall 15 dieser Arbeit) ist ebenfalls lungenleidend. Patientin erkrankte im Frühjahr 1894, bald nach dem Tode des erwähnten Bruders, an Halsschmerzen, die sich mehr und mehr steigerten, und quälendem Husten, welcher oft die Nachtruhe raubte. Vom Herbst 1894 an und das ganze Jahr 1895 hindurch wurde in Hamburg ärztliche



Behandlung in Anspruch genommen — welcher Art dieselbe war, ist mir nicht bekannt, jedenfalls ist Tuberculin nicht angewendet worden —, wonach die Beschwerden geringer wurden. Im Frühjahr 1896 traten continuirliche Magenschmerzen mit häufigem Erbrechen aller eingenommenen Speisen auf. Im Juni kam Patientin hierher in meine Behandlung. Ich fand beide Lungen angegriffen, die linke mehr. Rechts vorn war der Schall deutlich gedämpft, das Athmungsgeräusch bis zur dritten Rippe rauh, von spärlichem feuchten Rasseln begleitet, links vorn war das Rasseln reichlich, das Inspirium ausgeprägt bronchial. Die Geräusche hinten verhielten sich ähnlich, ausserdem war das Exspirium verlängert. Am Kehlkopf fanden sich keine Veränderungen, der Magen war etwas druckempfindlich. Im Sputum wurden keine pathogenen Bakterien entdeckt, die Temperatur ging täglich über 37·0 hinaus bis höchstens 37·3. Das Körpergewicht war nach und nach von 45·8 auf 40·9 ^{kg} gesunken.

Am 18. Juli begann ich Tuberculin zu injiciren, zunächst 1 ^{mg}. Da die Temperatur hierdurch gar nicht beeinflusst wurde, steigerte ich auf 5 ^{mg}, wonach eine Reaction bis 37·6 eintrat, die sich über 2 Tage hinzog. 5 ^{mg} wiederholt bewirkten als Maximum 38·3. Ich ging deshalb auf 2·5 ^{mg} zurück, welche die Temperatur bis 37·9, bei erster Wiederholung bis 38·1, bei der zweiten bis 38·0 erhöhten. Die Injectionen wurden dann in sehr schonender Weise fortgesetzt, zwischen den einzelnen Tagen meist grössere Pausen — mindestens 4 Tage —, und die Dosis wurde, um möglichst gelinde Reactionen zu erzielen, ganz allmählich verstärkt. 100 ^{mg} bewirkten eine Temperatur von 38·2; darauf wurde sofort bis 60 ^{mg}, und da auch hierdurch noch 38·2 erreicht wurden, auf 40 ^{mg} zurückgegangen. Letztere Dosis rief ebenfalls eine Steigerung bis 37·7 und bei Wiederholung bis 38·2 hervor, ich beschloss deshalb, vorläufig eine Pause zu machen. Am 4. October wurde aufgehört, es waren bis dahin im Ganzen 19 Einspritzungen vorgenommen worden. Am 11. November begann eine neue Serie, die sehr schnell bis 100 ^{mg} fortgeführt werden konnte, da jede einzelne Dosis nur eine minimale Reaction zur Folge hatte. Am 5. December erfolgte die letzte Injection.

Das Körpergewicht stieg auf 47·5 ^{kg}, nahm also in 5 Monaten etwa $6^1/_2$ ^{kg} zu. An den Lungen[1] fand sich über der rechten Spitze vorn bei schwacher Percussion deutliche Dämpfung, bei starker verschwanden die Unterschiede. Das Athmungsgeräusch war abgeschwächt, leicht knarrend. Hinten war Alles fast normal. Ueber der linken Spitze, die sich etwas mehr eingezogen erwies, war das Athmungsgeräusch ebenfalls ein wenig abgeschwächt und rauh, zuweilen war spärliches Knacken zu hören.

Ich bekam Patientin erst im August 1897 wieder zu sehen. Die Gesichtsfarbe war frisch roth, die Figur der Gewichtszunahme entsprechend voller geworden. Das subjective Befinden liess nichts zu wünschen übrig. An den Lungen hörte ich rechts vorn über der Spitze und abwärts bis zur vierten Rippe verschärftes Inspirium und verlängertes Exspirium. Hinten rechts war das Athemgeräusch nur über der Spitze etwas abgeschwächt, sonst normal. Links war lediglich über der etwas eingezogenen Spitze

[1] Der Bericht stammt vom Hausarzt, Hrn. Dr. Olshausen, und ist datirt vom 7. December 1896.



schwach verlängertes Exspirium nachweisbar. Es hatte sich also die ursprünglich schlimmere Symptome darbietende Seite mehr gebessert, als die weniger kranke. Da der Befund über der rechten Lunge, trotz des ausgezeichneten subjectiven Befindens, keineswegs als befriedigend bezeichnet werden konnte, griff ich August 1897 wieder zum Tuberculin und wählte das neue Präparat. Ich begann mit 2 ^{dmg} und stieg bis 2 ^{grm}; ich injicirte zuerst jeden zweiten Tag, später wurden grössere Pausen gemacht. Zwischen den beiden letzten Dosen — 1·5 und 2 ^{grm} — lagen 10 Tage. Kleine Reactionen stellten sich mehrfach ein, ihr Maximum erreichte die Temperatur nach 1·5 ^{grm} mit 37·8. Die Kur dauerte vom 7. August bis zum 25. September und umfasste 15 Einspritzungen. Die letzteren wurden sehr gut vertragen, nach den drei letzten — 1·0, 1·5 und 2 ^{grm} — trat eine kleine, schnell vorübergehende Mattigkeit ein. Das Körpergewicht stieg um $1^1/_2$ ^{kg}.

Im Juni 1898 stellte Patientin sich wieder vor. Bei schwacher Percussion erwies der Schall über der rechten Spitze sich ein wenig verkürzt, bei starker war kein Unterschied gegenüber der anderen Seite bemerkbar. Ueber der rechten Spitze war vorn das Inspirium nicht ganz rein, das Exspirium deutlich verlängert, hinten war das Athemgeräusch etwas abgeschwächt. Ueber der linken Spitze hörte ich ganz schwach verlängertes Exspirium. An allen übrigen Stellen waren die Geräusche normal.

Der objective Befund hatte sich also in 9 Monaten ganz erheblich gebessert. Trotzdem wurden zur Sicherheit einige Injectionen gemacht; im Falle Reaction eintrat, sollte eine reguläre Behandlung sich anschliessen. Es wurden mit kurzen Pausen 1, 5, 10 und 20 ^{mg} eingespritzt, die Temperatur änderte sich nicht. Das subjective Befinden war andauernd vorzüglich. In Folge dessen entliess ich Patientin in der Hoffnung, dass die fortschreitende Vernarbung allmählich zu gänzlicher Ausheilung führen werde.

Am 8. Februar 1899 theilte sie mir brieflich mit: „Mein jetziges Befinden ist sehr gut, ich fühle mich wohl und habe guten Appetit.“ Der letzte Bericht des Hausarztes vom 8. Februar 1899 lautete: „Ihr subjectives Befinden ist recht gut. Sie hustet Morgens ein wenig mit etwas Sputum. Ihr Aussehen ist erheblich besser, als früher. Beide Apices sind entsprechend ihrer Magerkeit etwas eingesunken, Apex dexter um ein Geringes mehr. R. v. o. a. eben über und unter der Clavicula minimale Dämpfung. H. o. beiderseits guter Schall. R. v. o. etwas unbestimmtes Inspirium und zuweilen spärliches Knacken. L. v. o. a. über und unter der Clavicula etwas feuchtes Knurren. Die Röntgendurchleuchtung ergiebt, dass der Apex sinister etwas weniger hell ist, als Apex dexter. Bei tiefer Respiration ist keine weitere Aufhellung zu merken. Die Zwerchfellbewegung ist sehr gut. Das Körpergewicht ist seit September 1898 um 5 ^{kg} gesunken.“

Der objective Befund bot demnach gegenüber dem im Juni 1898 von mir erhobenen keine bemerkenswerthe Veränderung dar. Auffallend war aber die starke Abnahme des Gewichtes. Ich ersuchte deshalb den Hausarzt, einige Probeinjectionen zu machen, aus äusseren Gründen konnten die letzteren indes bis jetzt noch nicht ausgeführt werden.

15. M. B., geboren 1875. Patient ist ein Bruder der als Fall 14 abgehandelten Patientin. Mitte Juli 1897 stellten sich die ersten Beschwerden ein; er war damals Soldat und bekam beim Turnen nach einem Sprung eine



Hämoptoe, bei der er etwa drei Esslöffel Blut verlor. Anfang October erfolgte eine neue beträchtliche Blutung, die sich im Laufe des Monats öfters bald stärker, bald schwächer wiederholte. Husten fehlte, Nachtschweisse traten regelmässig ein und bedingten zunehmende Ermattung. Anfang März 1898 trat Patient in meine Behandlung. Ich nahm folgenden Befund auf. Patient sieht blass und elend aus, ist aber kräftig gebaut, sehr musculös. Der Thorax ist gut gewölbt. Ueber der rechten Lunge ist vorn der Schall bis zur fünften Rippe gedämpft, hinten ist Dämpfung nur über der Spitze selbst zu constatiren. Vorn und hinten ist das Inspirium rauh, vorn stellenweise bronchial, überall von nicht sehr zahlreichen feuchten Rasselgeräuschen begleitet. Vorn und hinten ist das Exspirium deutlich verlängert. Die Temperatur übersteigt 37·0 täglich bis höchstens 37·3. Das Körpergewicht beträgt 63 ^{kg}.

Am 16. März begann ich Tuberculin zu injiciren und wählte das neue Präparat. Am 23. April war die Kur beendet. Es wurden 14 Einspritzungen gemacht, mit 2 ^{dmg} beginnend bis zu 2 ^{grm}. Die Temperatur blieb von der sechsten Einspritzung an dauernd unter 37·0 und erhob sich nach diesem Zeitpunkt nur im Anschluss an die jeweilige Injection um ein Geringes, ihr Maximum erreichte sie nach 1·5 ^{grm} mit 37·7. Im Anfang wurde jeden zweiten Tag, späterhin seltener injicirt, die längste Pause betrug 7 Tage.

Die Nachtschweisse verloren sich bald, der Appetit hob sich, und Patient blühte sichtlich auf; das Körpergewicht stieg während der Einspritzungen, die das Befinden übrigens selbst bei den hohen Dosen nur sehr wenig alterirten, auf 70 ^{kg}. Die Zunahme betrug also in etwa 6 Wochen 7 ^{kg}. Der Lungenbefund verhielt sich Ende April folgendermassen. Die Dämpfung rechts hat sich verloren, nur über der Spitze vorn ist der Schall etwas verkürzt. Das Inspirium ist nur noch über der rechten Spitze vorn und hinten verschärft, sonst überall rein. Der bronchiale Charakter hat sich durchweg verloren. Rasseln ist nirgends mehr vorhanden. Das Exspirium ist noch in der alten Ausdehnung verlängert.

Patient ging von hier nach Luxor (Oberegypten) und nahm dort eine Stellung an. Nach den letzten Nachrichten, die ich Ende Februar 1899 erhielt, hat er sich andauernd eines vorzüglichen Befindens erfreut, insbesondere keinerlei Störungen seitens der Lungen erfahren.

16. M. M., geboren 1867. Eine Schwester starb an Lungenschwindsucht, der Vater ebenfalls an einem Lungenleiden — genaue Diagnose ist nicht zu ermitteln. Patientin ist angeblich bis zum Jahre 1890 immer gesund gewesen. Von da an verlor sie den Appetit und kam körperlich mehr und mehr herunter. Im April 1893 nahm ich folgenden Befund auf. Patientin ist schwer hysterisch — Herzpalpitationen, Globus u. s. w. —, am Halse sind einige vergrösserte Drüsen fühlbar, der zweite, dritte und vierte Brustwirbel erweisen sich auf Druck und Percussion als äusserst schmerzhaft. Ueber den Lungen sind nur geringfügige Veränderungen zu hören. Die Temperatur ist normal, Sputum nicht vorhanden. Subjectiv wird hauptsächlich über anhaltende Stiche in beiden Brustseiten, Husten, Kurzathmigkeit und Magenbeschwerden geklagt. Eine Probeinjection von 5 ^{mg} ergab Temperatursteigerung bis 38·3; eine Halsdrüse schwoll an und wurde schmerzhaft. Die Einspritzungen wurden fortgesetzt und dauerten bis zum 18. Juli. Ihre



Gesammtzahl betrug 17, zwischen denen oft grosse Pausen gemacht wurden. Reactionen traten oft ein, die höchste nach 10 mg mit 39·3. Jede Dosis erhöhte nur bei der ersten Einverleibung die Temperatur, bei Wiederholung nicht.

Die Drüsen am Halse schwollen nach jeder Injection an und verkleinerten sich in den darauf folgenden Tagen, bald schneller, bald langsamer. Die hysterischen Erscheinungen verloren sich ganz, das Schmerzgefühl in den Wirbeln reducirte sich auf ein Minimum. Auch die sämmtlichen übrigen, oben erwähnten Beschwerden hörten allmählich auf. Nach den ersten Injectionen stellten sich Schmerzen im Halse und in den Gelenken ein, die späteren wurden durchweg gut vertragen. Nach Beendigung der Kur blieb eine Weile Alles gut, dann wurde Patientin längere Zeit von sehr unangenehmen, öfter recidivirenden Anginen geplagt, die mehrfach chirurgische Eingriffe nöthig machten. Allmählich gestaltete sich das Befinden aber immer besser. Patientin hat geheiratet, ein gesundes Kind geboren und bot nach dem Zeugniss des Hausarztes am 20. Februar 1899 nach keiner Richtung mehr irgend welche krankhaften Symptome dar.

17. A. H., geboren 1867. Eine Schwester ist im Alter von 31 Jahren an Lungenschwindsucht gestorben. Patient hat viel an Erkrankungen der Athmungsorgane gelitten, zwei Mal Pleuritis durchgemacht, deren jede ihn auf längere Zeit an's Bett fesselte, und eine Lungenentzündung überstanden. Im Winter 1894 zu 1895 kam er merklich von Kräften, Nachtschweisse, trockener Husten und äusserst intensive Schmerzen in der linken Brustseite stellten sich ein. Im März 1895 war vorn über der ganzen linken Lunge das Athmungsgeräusch nicht ganz normal, aber auch nicht gerade in gravirender Weise verändert. In der Höhe der 6. und 7. Rippe war zwischen Mamillar- und Axillarlinie deutlich pleuritisches Reiben hörbar. Die Temperatur überstieg 37·0 nicht, Sputum wurde nicht ausgehustet. Am 8. März erhielt Patient 1 mg Tuberculin, wonach sich eine Reaction bis 38·0, bei erster Wiederholung wieder bis 38·0, bei zweiter sogar bis 38·5 einstellte. Ich ging auf $^1/_2$ mg zurück. Darnach stieg die Temperatur bis 39·0. Auch die folgenden drei Injectionen von $^1/_2$ mg erzeugten hohe Reactionen, erst die fünfte war wirkungslos. Dann wurde 1 mg vier Mal einverleibt. 2 und 5 mg verursachten keine Erhöhung, 7·5 mg dagegen eine bis 39·0, so dass ich auf 6 mg zurückging. Nun trat eine auffallende Aenderung ein. 7·5 wiederholt, 10 und 15 mg liessen die sonst zwischen 35·5 und 36·5 schwankende Temperatur sich bis 37·0 erheben, 25 mg bis 37·5, 30 mg bis 37·0, 50, 75 und 100 mg übten keinen Einfluss aus. Ich ging in ziemlich schnellem Tempo weiter und injicirte zuletzt 500 mg, die Temperatur überstieg aber 37·0 nicht mehr. 500 mg wurden am 12. Juni eingespritzt und bildeten den Abschluss der Kur. Die Zahl der Injectionen betrug 28, von denen die ersten schlecht vertragen wurden; später störten auch stärkere Reactionen das Befinden nur wenig.

Objectiv war im Juni keine Aenderung im Befunde festzustellen. Subjectiv wurde Zunahme des Appetites und der Kräfte angegeben. Die Nachtschweisse hatten sich nach Aussage des Patienten im April verloren, die Schmerzen waren geringer geworden, aber immer noch recht lästig. Im November war nach keiner Richtung hin ein Fortschritt zu verzeichnen.

Ich griff deshalb wieder zum Tuberculin und begann mit $^1/_2$ mg, das eine deutliche Reaction zur Folge hatte und fünf Mal wiederholt werden musste, bis kein Fieber mehr eintrat. 1 mg bewirkte keine Aenderung, 2, 3, 4, 5, 7·5 und 10 mg erhöhten sämmtlich die Temperatur und mussten — einzelne mehrere Male — wiederholt werden. Die folgenden Dosen 15, 25, 50, 75 und zwei Mal 100 mg verliefen wieder reactionslos. Die ganze Serie umfasste 25 Injectionen, zwischen denen oft grössere Pausen lagen, und dauerte vom 10. November 1895 bis zum 11. März 1896.

Am Schluss der Kur war objectiv eine Abnahme der pleuritischen Geräusche festzustellen. Das subjective Befinden war vortrefflich.

Vom März bis August 1896 hat Patient noch alle 4 Wochen 100 mg erhalten. Die Temperatur wurde dadurch nicht beeinflusst, das Befinden wurde aber schlechter. Der Kranke verlor nach den letzten beiden Injectionen — im Juli und August 1896 — für mehrere Tage den Appetit, fühlte sich elend und erholte sich jedes Mal sehr langsam. In Folge dessen hörte ich im August mit der Tuberculinbehandlung auf.

In der Folgezeit war eine allmählich fortschreitende Besserung bei jeder neuen Untersuchung constatirbar. Da das subjective Befinden gleichfalls dauernd vortrefflich blieb, hatte ich keine Veranlassung, von Neuem Tuberculin anzuwenden. Am 12. März 1899 erhob ich folgenden Befund. Die linke Spitze ist etwas eingezogen. Ueber der linken Lunge ist vorn an mehreren Stellen, sowohl über der Spitze wie weiter unten, verlängertes Exspirium hörbar. An allen übrigen Partieen des Thorax sind normale Geräusche vorhanden, insbesondere besteht nirgends mehr ein pleuritisches Geräusch. Subjectiv giebt Patient an, er habe über nichts mehr zu klagen und fühle sich andauernd ganz wohl, nur nach schwerer Arbeit habe er ab und zu das Gefühl, als ob die linke Brustseite „steif und verschwollen" sei. Probeinjectionen Ende März ergaben keine Reaction.

18. L. H., geboren 1866. Patientin ist eine Schwester von Fall 2. Sie erhielt auf Wunsch ihrer Eltern im October 1893 Probeinjectionen und reagirte nach 10 mg bis 37·4. Da keine unmittelbare Gefahr drohte, wurde zunächst von einer Tuberculinbehandlung abgesehen. Im April 1894 reagirte Patientin bereits auf 5 mg, die Temperatur stieg bis 38·4. Die sofort eingeleitete Injectionsbehandlung dauerte bis Ende Mai und umfasste 11 Einspritzungen, die fast sämmtlich leichte Reactionen hervorriefen. Nach der letzten — 100 mg zum dritten Male einverleibt — stellte sich Fieber bis 38·4 ein, die Kur musste aber vorläufig unterbrochen werden, weil sich Symptome eines Magengeschwüres mit Neigung zu Blutung zeigten. Unter der gebräuchlichen Therapie heilte das Ulcus in einigen Wochen, selbstverständlich war der Organismus im Ganzen erheblich geschwächt und das Körpergewicht bedeutend vermindert. Die Injectionen waren sehr gut vertragen worden. Im October 1894 war der Status quo ante wieder erreicht. Drei Probeeinspritzungen von 5, 10 und 15 mg beeinflussten die Temperatur nicht. Im April 1895 hörte ich über der rechten Spitze eine deutliche Verlängerung des Exspiriums und injicirte wieder 5, 10 und 15 mg. Eine Reaction trat auch diesmal nicht ein. In der Folgezeit ging es der Patientin andauernd vortrefflich. Sie hat im Jahre 1897 geheiratet und im Februar 1898 ein gesundes Mädchen geboren, welches lebt und keine Anzeichen



hereditärer Belastung aufweist. Am 18. März 1899 war über der rechten Spitze eine Verlängerung des Exspiriums bemerkbar, die, bei flacher Athmung eben angedeutet, erst bei tiefen Athemzügen deutlich wurde. Die ganze rechte Spitze war etwas mehr eingezogen, als die linke.

19. M. G., geboren 1870. Die Mutter ist an Lungenschwindsucht gestorben. Patientin war angeblich bis auf eine im 10. Lebensjahre überstandene Lungenentzündung immer gesund. Im Jahre 1892 erkrankte sie an häufigem Husten, der sich nicht wieder verlor. Im Januar 1894 wurde zum ersten Male blutiger Auswurf bemerkt, im März 1894 trat eine starke Hämoptoe ein. Ende März war rechts unter dem Schlüsselbein eine umschriebene Dämpfung zu constatiren, über der das Athmungsgeräusch schwach bronchialen Charakter darbot und von reichlichen feuchten Rasselgeräuschen begleitet wurde. Im Sputum fanden sich reichliche Tuberkel-, spärliche Influenzabacillen, die Temperatur hielt sich unter 37·0. Die Tuberculinbehandlung wurde sofort begonnen und umfasste eine Serie von 21 Injectionen innerhalb eines Zeitraumes von 15 Wochen. Die erste Reaction trat nach 30 ^{mg} ein, dann musste bis auf 10 ^{mg} zurückgegangen werden. Die folgenden Einspritzungen riefen mässige Fiebersteigerung, erst 75 ^{mg} wieder eine stärkere hervor, so dass ich von der letzteren noch einmal zurückgehen musste. Dann konnte die Kur in schneller Folge bis zu 100 ^{mg} weitergeführt werden. Nach den ersten Injectionen befand Patientin sich nicht gut und klagte besonders über heftige Gelenkschmerzen und anhaltendes Erbrechen. Später ging es ihr besser. Im Juli fühlte sie sich bei sehr gutem Appetit recht wohl, Husten und Auswurf hatten sich verringert. Die Dämpfung über der rechten Lunge war verschwunden, das Athemgeräusch selbst rein vesiculär, vorn über der Spitze von spärlichem, hinten neben der Scapula von reichlichem trockenen Rasseln begleitet.

Im September waren Appetit und Befinden gut, der Lungenbefund hatte sich aber verschlechtert. Rechts vorn über der Spitze und unter dem Schlüsselbein in der Nähe des Sternums fand sich spärliches Knacken; das Athemgeräusch war hier und da abgeschwächt, an einer Stelle schwach bronchial. Hinten neben der Scapula bestanden knackende Geräusche in stärkerer Ausdehnung. Ich schlug deshalb eine Wiederholung der Injectionskur vor, Patientin war auch zuerst einverstanden, lehnte dann aber wegen ihres vorzüglichen Befindens ab. In den folgenden Jahren habe ich denselben Vorschlag noch öfter gemacht, aus schwerwiegenden äusseren Gründen hat sich die Kranke aber später immer widersetzt und sich nur ab und zu behufs Untersuchung vorgestellt. Nachstehend meine Notizen hierüber.

Januar 1895. Rechts vorn über der Spitze und unter dem Schlüsselbein abgeschwächtes und unbestimmtes Inspirium, hinten auch abgeschwächt, aber deutlich vesiculär. Rasseln verschwunden, nur hin und wieder auf der Höhe der Inspiration ein ganz feines Knacken.

Juni 1895. Vorn rechts und links normaler Schall Ueber der rechten Spitze und unterhalb des Schlüsselbeines verlängertes Exspirium, trockene bronchitische Geräusche. Hinten über und neben der Scapula verkürzter Schall, Bronchialathmen, verlängertes Exspirium, ziemlich reichliches, kleinblasiges, feuchtes Rasseln.



August 1897. Starke Retraction der rechten Spitze. Beiderseits normaler Schall. Ueber der rechten Spitze undeutliches Inspirium, deutlich verlängertes Exspirium. Rechts vorn unter dem Schlüsselbein bis zur dritten Rippe unbestimmtes Athmen. Nirgends Rasseln. Vor 4 Wochen kleine Hämoptoe, seit dieser Zeit Stiche zwischen Schulterblatt und Wirbelsäule. Seit Anfang 1899 befindet Patientin sich in Berlin und hat eine Stellung angenommen. Hr. Dr. Neufeld war so liebenswürdig, sie im März zu untersuchen und fand Dämpfung über der rechten Spitze, desgleichen rechts hinten unten. Ueber der linken Spitze war der Schall weniger gedämpft, wie über der rechten. Die Athmung erwies sich über den Spitzen als unrein, zum Theil war das Exspirium verschärft. Rechts hinten unten bestand abgeschwächtes Athmen und etwas Rasseln.

20. E. K., geboren 1887. Der Vater war früher Trompeter in einer Regimentscapelle und acquirirte im Jahre 1886 eine Hämoptoe nach Sturz mit dem Pferde. Im Herbst 1887 wurde er als Halbinvalide vom Militär entlassen, da er beim Blasen seines Instrumentes öfters Bluthusten bekam. Er ist dann noch längere Zeit anstössig gewesen, hat sich aber wieder erholt und befindet sich jetzt sehr wohl. Patientin, sowie ihre beiden Geschwister sind ausgesprochen scrophulös. Im April 1895 stellte sich bei ihr ein äusserst hartnäckiger, quälender Husten ein. Die Untersuchung ergab vorn rechts eine Dämpfung von der Spitze bis zur dritten Rippe. Ueber dieser Partie war Bronchialathmen und spärliches feuchtes Rasseln zu hören. Hinten bestand nur über der Spitze verschärftes Inspirium und ab und zu ein feines Knacken. Die Temperatur war normal, das Sputum enthielt reichlich Kapselkokken, keine Tuberkelbacillen. Patientin wurde zunächst mit Inhalationen von Oleum Menthae und innerlich Ipecacuanha behandelt. Im Juli waren die Kokken verschwunden, im Uebrigen hatte sich der Befund nicht geändert. Ich versuchte nun in vorsichtiger Weise Tuberculin anzuwenden und injicirte $^1/_2$ mg. Darnach trat schon eine deutliche Reaction und bei Wiederholung der Dosis sogar eine bis über 39·0 ein. Das Kind wurde nach den beiden Injectionen enorm hinfällig. Es fieberte beide Male mehrere Tage und kam in einer Weise von Kräften, wie ich es sonst nie nach Tuberculin gesehen habe. Ich brach die beabsichtigte Kur sofort ab und habe mich auch nicht wieder entschliessen können, eine neue zu beginnen. Die Therapie bestand späterhin lediglich in sorgsamster Pflege und Hütung. Die kleine Patientin hat sich hiernach gebessert, sieht aber noch immer recht elend aus. Der letzte Befund vom 9. März 1899 ergab rechts vorn über der Spitze und etwas abwärts verkürzten Schall. Ueber der Spitze und unter der Clavicula war das Inspirium verschärft, das Exspirium deutlich verlängert. Hinten hörte ich über der Spitze abgeschwächtes Athmen, neben der Scapula schnurrende Geräusche. Links war nur hinten über der Spitze und neben der Scapula eine Veränderung nachweisbar. Das Inspirium hatte leicht bronchialen Charakter und war von giemenden und pfeifenden Geräuschen begleitet.

21. R. R., geboren 1877. An Lungenschwindsucht sind ein Bruder des Vaters und zwei Kinder des ersteren gestorben. Patient ist von Geburt an immer sehr schwächlich gewesen und hat viel gekränkelt. Im Frühjahr 1894 acquirirte er eine Influenza, von der er sich nicht wieder erholte,



so dass er im August seine Beschäftigung — er war bei einem Schuhmacher in die Lehre getreten — niederlegen musste. Anfang August war über der rechten Lunge hinten neben der Scapula eine umschriebene Dämpfung nachweisbar. Ueber dieser hörte man Bronchialathmen und mässig reichliche feuchte Rasselgeräusche. Ueber der Spitze war das Inspirium vorn und hinten verschärft, auf der Höhe der Inspiration von feinem Knacken begleitet. Die Sputumuntersuchung ergab nichts Bemerkenswerthes, die Temperatur war normal. Am 31. August wurde die Injectionskur mit 1 mg begonnen, wonach eine Reaction bis 37·7 eintrat. 1 mg wiederholt beeinflusste die Temperatur nicht, $2^1/_2$ mg erhöhten sie auf 38·0, bei Wiederholung auf 38·6. Ich ging auf $1^1/_2$ mg, und, als auch hiernach eine kräftige Reaction erfolgte, auf 1 mg zurück. Unter allmählicher Erhöhung der Dosis, jedes Mal um $^1/_2$ mg, konnte ich vorläufig stärkeres Fieber vermeiden. Nach 4 mg trat eine Steigerung bis 38·9 ein. Ich ging auf 3 mg, die aber auch zu starke Reaction erzielten, und dann auf 2 mg zurück. Selbst diese wirkten zu energisch, erst nach 1 mg erreichte die Temperatur 38·0 nicht mehr. Die dritte Wiederholung von 1 mg erzeugte keine Steigerung mehr, die nächsten höheren Dosen äusserten nur geringe Wirksamkeit, so dass ich jetzt verhältnissmässig schnell bis zu 10 mg kam.

Diese wurden am 11. November zum ersten Male injicirt, die Temperatur erreichte als Maximum 37.3. Damit wurde diese Serie beendet. Allerdings nicht aus freiem Antriebe meinerseits, sondern weil die Eltern des Patienten, durch äussere Gründe bewogen, es wünschten.

Die Gesammtzahl der Injectionen betrug 24, die meist mit 3tägigen Pausen verabfolgt wurden. Das Befinden des Patienten war im Allgemeinen vom Anfang bis zum Ende der Kur gut, nur bei den höheren Fiebersteigerungen fühlte er sich etwas angegriffen. Der Appetit entwickelte sich bald zu enormem Hunger. Objectiv war Mitte November keine Dämpfung mehr nachzuweisen, das Bronchialathmen hatte sich verloren, Rasselgeräusche waren nur bei grosser Aufmerksamkeit und in sehr spärlichem Maasse zu constatiren.

Aus diesen Gründen ging ich auf den Wunsch der Eltern, die Injectionen vorläufig abzubrechen, mit verhältnissmässig leichtem Herzen ein. Ich hoffte, dass bei guter Pflege die schon erzielte Besserung nicht nur Stand halten, sondern noch weitere Fortschritte machen werde. In den nächsten 8 Monaten lebte Patient lediglich seiner Gesundheit. Er behielt den erwähnten fabelhaften Hunger, trotzdem er sehr reichlich ernährt wurde. Allmählich trat eine förmliche Constitutionsänderung ein. Der vorher schmalbrüstige, gebückt gehende Mensch mit welker Musculatur und schlaffer Haut bekam ein gesunderes Aussehen. Der Thorax wölbte sich, die Haltung des Körpers wurde besser, die Muskeln entwickelten sich — kurzum, der ganze Organismus blühte auf.

Im langsamen Tempo besserte sich der Lungenbefund, Ende 1895 war ausser verlängertem Exspirium über der rechten Spitze kein abnormes Geräusch mehr vorhanden. In den folgenden Jahren erkältete Patient sich mehrmals. Diese Katarrhe heilten aber jedes Mal schnell und glatt ab, eine Verschlechterung des Lungenbefundes erfolgte nicht. Im Frühjahr 1898 wurde Patient zum Militär angesetzt. Ich hatte zufällig Gelegenheit, mit dem Stabsarzt, der zur Aushebung commandirt war, mich zu unterhalten



Derselbe pries mit besonderer Wärme die tadellose, musculöse Figur eines zukünftigen Vaterlandsvertheidigers, den er eben untersucht hatte, und den er ohne Bedenken für den kräftigsten und gesundesten unter dem ganzen jungen Volke erklärte. Die ausgezeichnete Körperverfassung führte der College auf fleissiges Turnen zurück, dem der Gestellungspflichtige seit Jahren obgelegen hatte. Ich sah mir darauf hin den Mann an, es war Patient R.

Am 31. März 1899 kam R. für einige Tage auf Urlaub hierher, ich habe ihn nochmals untersucht und fand ausser einer geringen Verlängerung des Exspiriums hinten über der rechten Spitze keine Abnormitäten an den Lungen vor. Patient erklärte, er fühlte sich ganz gesund, nur wenn im Dienst seinem Körper stärkere Anstrengungen zugemuthet würden, werde er regelmässig früher schlapp, als seine Kameraden.

22. A. S., geboren 1858. Patientin stammt angeblich aus gesunder Familie. Sie wohnte früher in Berlin und befand sich dort schon im Jahre 1894 wegen „Lungenspitzenkatarrh“ in ärztlicher Behandlung. Dann wurde ihr Landaufenthalt empfohlen. Anfang 1895 siedelte sie hierher über und kam im März in meine Behandlung. Ich fand eine starke Infiltration der linken, eine geringe der rechten Spitze. Das Sputum enthielt spärliche Tuberkelbacillen, die Temperatur überstieg täglich 37·0 um ein Geringes. Ich injicirte zunächst zwei Mal je 0·5 ^{mg}, welche keine Wirkung äusserten. Nach 1 ^{mg} stellte sich eine starke Reaction bis über 38·0 ein, die sich über mehrere Tage hinzog und ein intensives Schwächegefühl hinterliess. In Folge dessen erschien mir Patientin für ambulante Behandlung nicht mehr geeignet. Ich rieth ihr, sich im Institute für Infectionskrankheiten in Berlin aufnehmen zu lassen, womit sie sich nicht einverstanden erklärte. Auf Erkundigungen hin, die ich in der Folgezeit anstellte, wurde mir die Nachricht, dass Patientin sich in Berlin wieder intern behandeln liess, allmählich herunterkam und im Sommer 1896 starb.

23. E. D., geboren 1864. Patientin stammt aus gesunder Familie. Sie hat im 21. Lebensjahre vorübergehend an „Lungenspitzenkatarrh“ gelitten. Später war sie immer gesund, hat geheirathet und drei gesunde Kinder geboren, das letzte im Jahre 1893. Im April 1894 erkrankte sie an Schmerzen aussen am Halse, auch Schlucken und Sprechen waren schmerzhaft. Objectiv war aussen am Halse links eine grosse, sehr harte Drüse, laryngoskopisch ein acuter Katarrh nachweisbar. Der letztere heilte schnell, da aber Patientin in grosser Sorge lebte, dass sie schwindsüchtig sei, so machte ich eine Probeinjection von 5 ^{mg}, die eine 2tägige Reaction über 38·0 hervorrief. Die Drüse links am Halse schwoll an und wurde schmerzhaft. Weder von Seiten der Lungen, noch des Kehlkopfes, noch einer anderen Körperstelle traten irgend welche Symptome latenter Tuberculose ein. Also war die Drüse tuberculös und hatte die Reaction zu Stande gebracht. Patientin hat sich später nicht wieder vorgestellt, ich weiss aber, dass sie sich fortgesetzt des besten Wohlseins erfreut.

24. F. B., geboren 1860. Patient, der angeblich aus gesunder Familie stammt, consultirte mich im April 1894 wegen Husten und Stichen in der linken Brustseite, die seit einem halben Jahre bestanden. Auswurf und

Nachtschweisse waren nicht vorhanden, der Appetit gut. Die Lungenuntersuchung ergab nichts Pathologisches, Probeinjectionen riefen zunächst keine Reaction hervor, erst nach 15 mg stieg die Temperatur auf 37·7. Als Reaction im Sinne Koch's konnte dies nicht bezeichnet werden, in Folge dessen wurde keine Injectionskur begonnen, sondern dem Patienten empfohlen, sich etwa alle Vierteljahre einmal vorzustellen. Eventuell dachte ich, die Probeeinspritzungen später zu wiederholen. Auch die in der Folgezeit vorgenommenen Untersuchungen, deren letzte am 23. Februar 1899 stattfand, ergaben keine Symptome irgend welcher tuberculösen Erkrankung. Im März d. J. wurden noch einmal drei Injectionen von 1, 5 und 10 mg gemacht, die Temperatur blieb unverändert.

25. G. R., geboren 1864. Patient, der aus gesunder Familie stammt, erkrankte im Herbst 1898. Er zog sich eine starke Erkältung zu, die nicht ausheilte, und kam mehr und mehr von Kräften. Husten stellte sich ein, hin und wieder auch nächtlicher Schweiss. Sputum war nicht vorhanden. Die Untersuchung ergab zwar an einigen Stellen der Lungen verdächtige Modificationen des Athmungsgeräusches, bot aber keine Symptome dar, die einen sicheren Schluss auf tuberculöse Erkrankung gestatteten. Hierüber Gewissheit zu erlangen, lag dem Patienten sehr am Herzen. Ich machte deshalb im December 1898 einige Probeinjectionen. Die Temperatur überstieg bis dahin täglich 37·1 nicht. Nach 1 mg ging sie bis über 37·3 in die Höhe, nach 3 mg, die 4 Tage später eingespritzt wurden, bis 38·0 und hielt sich 3 Tage hindurch über 37·0. Nach 10 Tagen injicirte ich nochmals 3 mg, worauf ein Anstieg bis 38·6 erfolgte. Nunmehr konnte ich dem Patienten sagen, dass er unzweifelhaft tuberculös erkrankt sei, und dass der Herd wahrscheinlich im Bereich der Lungen liege. Ueber die einzuschlagende Therapie behielt sich der Kranke aus äusseren Gründen die Entscheidung bis zum Frühjahr 1899 vor.

26. G. S., geboren 1880. (Dieser und der folgende Fall stammen aus der Clientel des Hrn. Dr. Messerschmidt in Vietz. Beide Kranken sind theils von uns gemeinsam, theils von mir allein, in Vertretung des Herrn Collegen, behandelt worden.) An Lungenschwindsucht starben der Grossvater mütterlicherseits, zwei Brüder der Mutter und zwei eigene Brüder, die letzteren im Alter von 17, bezw. 25 Jahren. Patient will immer gesund gewesen sein bis zum Januar 1897. Damals erkrankte er an Purpura rheumatica und einige Wochen später an Rubeolae. Wie er annimmt, sind zu frühes Ausgehen nach Ablauf der Rötheln und starke körperliche Anstrengung die Ursache einer neuen Erkrankung gewesen, die ihn im März befiel. Diese äusserte sich in anhaltendem Husten und zunehmender Mattigkeit. Der Hausarzt stellte über der rechten Lungenspitze vorn und hinten Dämpfung fest. Feuchte Rasselgeräusche wurden auf beiden Körperseiten gehört, rechts waren sie stärker vorhanden. Ausserdem fand sich rechts dicht oberhalb der Clavicula eine geschwollene Drüse. Prof. A. Fränkel in Berlin, der zu Rathe gezogen wurde, constatirte ebenfalls einen rechtsseitigen Spitzenkatarrh und empfahl dem Kranken, einen Luftkurort aufzusuchen. Anfang Juni reiste Patient nach Görbersdorf. Dort bekam er in den ersten Tagen seines Aufenthaltes eine kleine Hämoptoe. Anfang August kehrte er nach Vietz zurück, da er in Görbersdorf keine Besserung verspürte. Auf der

Heimreise stellte sich wieder eine Hämoptoe ein. Objectiv war im August keine Veränderung des Lungenbefundes wahrzunehmen; im Sputum fanden sich spärliche Tuberkelbacillen. In den folgenden Monaten nahm Patient lange Zeit anhaltend Guajacolum carbonicum. Hiernach wurde der Appetit etwas besser. Da sich aber objectiv kein Fortschritt nach der günstigen Seite bemerkbar machte, und das subjective Befinden allmählich immer schlechter wurde, äusserte Patient im Januar 1898 den Wunsch, mit Tuberculin behandelt zu werden.

Es wurde das neue Präparat gewählt, und die Kur damit am 5. Januar begonnen. Sie umfasste 14 Injectionen und dauerte bis zum 15. Februar. Anfangs wurde jeden zweiten Tag, später seltener injicirt. Da sich fast nach jeder Einspritzung eine Reaction einstellte, konnte die Dosis nur sehr langsam erhöht werden. Das Befinden wurde im Laufe des Januars bedeutend besser, bei den höheren Dosen stellte sich im Februar wieder vermehrte Mattigkeit ein, auch nahm das Körpergewicht ab. In Folge dessen wurde am 15. Februar, nachdem 0·06 ^{grm} T.-R. erreicht waren, eine vorläufige Pause gemacht. In den nächsten Monaten erholte Patient sich sichtlich. Im Juni wurden die Injectionen wieder aufgenommen. Die neue Serie umfasste 18 Einspritzungen und dauerte vom 22. Juni bis zum 21. August. Reactionen traten auch diesmal sehr häufig ein, am höchsten stieg die Temperatur nach 0·1 ^{mg} T.-R. Diese Dosis wurde mit 8tägigen Pausen vier Mal einverleibt, dann wurde wieder eine Pause gemacht.

Der objective Befund zeigte fortschreitende Besserung. Im Juni hatte sich bereits das Rasseln über der linken Spitze verloren, vom Ende August an verschwand es auch rechts. Das subjective Befinden, das sich in der Zeit zwischen den beiden Kuren sehr erfreulich verhalten hatte, wurde durch die zweite Reihe von Injectionen nicht beeinflusst und ist bis heute gut geblieben.

Am 1. Februar 1899 nahm ich folgenden Befund auf. Der Thorax ist besser gewölbt, als früher. Die Drüse oberhalb der rechten Clavicula hat sich mindestens um die Hälfte verkleinert. Die Percussion ergiebt über beiden Lungen normalen Schall. Ueber der linken Spitze ist vorn das Exspirium schwach verlängert, über der rechten ist es vorn bis zur dritten Rippe abwärts und hinten bis zur Mitte der Scapula deutlich verlängert, stellenweise schwach bronchial. Rasseln ist nirgends zu hören. Das Körpergewicht war im Januar 1898 bis $48^1/_4$ ^{kg} gesunken und hat sich allmählich bis $51^1/_2$ ^{kg} gehoben. Bei Beginn der wärmeren Jahreszeit sollen die Injectionen wieder begonnen werden.

27. H. W., geboren 1878. Ein Bruder ist im Alter von etwa 20 Jahren an Lungenschwindsucht gestorben. Patientin erkrankte im Jahre 1897 an trockener Pleuritis, liess sich dann lange nicht sehen und kam erst im Juni 1898 wieder zu ihrem Arzte. Derselbe stellte über der linken Lunge oben vorn Dämpfung fest, ausserdem giemende und kleinblasige feuchte Rasselgeräusche. Rechts fand sich ebenfalls etwas Rasseln, aber weniger, als links. Das Sputum enthielt Tuberkelbacillen in grosser Zahl, keine secundären. Die Temperatur ging täglich bis höchstens 37·5.

Am 22. Juni begann die Injectionskur mit 2 ^{dmg} T.-R. und dauerte bis zum 4. October. Sie umfasste 22 Einspritzungen, von denen sehr viele



kleine Reactionen zur Folge hatten — die Temperatur war Mitte Juli schon fast normal geworden —; am 9. September wurden 0·7 ^{grm} injicirt, die eine sehr starke Reaction zur Folge hatten. In Folge dessen wurde die Dosis wieder herabgesetzt auf 0·3 ^{grm}. Die letzte Einspritzung wurde am 4. October gemacht und enthielt 0·5 ^{grm}.

Die Kur wurde sehr gut vertragen.

Ende Juli fühlte Patientin sich nach eigener Angabe so gut, dass sie Lust hatte, die Erntearbeiten mitzumachen. Das Rasseln war zur selben Zeit rechts verschwunden und links bedeutend weniger geworden. Anfang October nahm der Hausarzt folgenden Befund auf. „Rechte Lunge zeigt nichts Abnormes. Links Infra- und Supraclaviculargegend etwas eingesunken und flacher, als rechts. An diesen Stellen Dämpfung, bronchiales Athmen und Rasseln mit etwas klingendem Charakter. Dieselben Erscheinungen links hinten oben. Links hinten von oben bis unten verschärftes, saccardirtes Athmen. Allgemeinbefinden gut, Schlaf, Appetit gut, Husten wenig. Patientin hat während der Behandlung $5^1/_2$ ^{kg} zugenommen.“ Im Sputum fanden sich Tuberkelbacillen in relativ geringer Zahl, hier und da schon im Zerfall begriffen, ausserdem sehr viel Leukocyten.

Unter diesen Umständen wurde natürlich von weiterer Behandlung nur mit schwerem Herzen Abstand genommen. Die Patientin, welche übrigens etwa 1 Meile von hier entfernt wohnt, hatte aber schon im Verlaufe der Kur öfters eine auffällige Abneigung gegen die Injectionen geäussert und verlangte im October entschieden die Beendigung derselben. Sie hatte, wie mir später zur Kenntniss kam, nebenher einen Arzt in der nächsten Kreisstadt consultirt, und dieser hatte sie in der beweglichsten Weise vor dem Tuberculin gewarnt. Seinem Rath folgte die Patientin, liess sich von ihm weiter behandeln und bekam ein Pulver, das aus Myrrhen und anderen schönen Dingen bestand. Mitte März 1899 konnte der Hausarzt gelegentlich feststellen, dass der Lungenbefund sich erheblich verschlechtert hatte — es waren deutlich Cavernensymptome vorhanden —, und dass Patientin Abends eine Temperatur von 39·5 hatte, also wahrscheinlich von einer Mischinfection befallen war.

28. R. S., geboren 1862. Patient, der angeblich aus gesunder Familie stammt, erkrankte im April 1897 an Lungenbluten, welches sich in Pausen von 3 bis 4 Wochen wiederholte. Er ist bei verschiedenen Aerzten in Behandlung gewesen, die ihm hauptsächlich Kreosot und Appetit anregende Mittel verordneten. Trotzdem nahmen die Kräfte progressiv ab, Luftmangel stellte sich ein, und am 1. August trat eine neue, äusserst heftige Hämoptoe auf. Patient liess sich in Folge dessen in Berlin in die Charité aufnehmen. Wie er angiebt, wurde dort bei ihm ein linksseitiger Spitzenkatarrh festgestellt, und am 23. August wurde er als geheilt entlassen.

In den folgenden Monaten nahmen Schwäche und Kurzathmigkeit andauernd zu, im Sputum zeigten sich ab und zu Blutspuren. Am 19. November kam Patient in ziemlich desperater Stimmung zu mir und fragte, ob es sich überhaupt noch lohne, bei ihm eine Behandlung in's Werk zu setzen, oder ob er verloren sei. Ich nahm folgenden Befund auf. Ziemlich grosser Mann mit fahler Farbe, welker Haut und schlaffer Musculatur. Thorax gut gewölbt, bei Percussion keine Unterschiede. Links oben vorn ist das Exspirium



bis zur dritten Rippe verlängert, das Inspirium rauh, stellenweise bronchial; Rasseln ist nur ab und zu ganz spärlich vorhanden. Rechts vorn von der vierten Rippe abwärts zwischen Mamillar- und Axillarlinie pleuritisches Reiben. Körpergewicht $84^1/_2$ kg. Die Sputumuntersuchung ergiebt kein bemerkenswerthes Resultat. Die Temperatur steigt täglich bis höchstens 37·2.

Am 22. November wurden die Injectionen begonnen und dauerten bis zum 8. März, ihre Zahl betrug 16. Es wurde das neue Präparat gewählt und mit 4 dmg begonnen. Reactionen wurden im Anfang nicht beobachtet, die Temperatur ging schon nach einigen Wochen nicht mehr über 37·0 hinaus. Am 17. December trat in Folge unsinniger körperlicher Anstrengung eine kleine Hämoptoe ein, die nach 3 Tagen beendet war. Die nächste Einspritzung wurde dann erst am 4. Januar 1898 gemacht. Nach 1·5 grm ging die Temperatur bis 37·1, nach 1·85 grm bis 37·6. Die letzte Dosis, welche einverleibt wurde, betrug 1·7 grm — ich hatte gerade nicht mehr Tuberculin zur Verfügung —, wonach eine Steigerung auf 38·2 eintrat.

Die Kur wurde ausgezeichnet vertragen; nachfolgend einige meiner Aufzeichnungen.

3. März 1898. Links oben nur ganz wenig verschärftes Inspirium. Pleuritis rechts unverändert. Gewicht $86^1/_2$ kg. Befinden gut, nur bei Anstrengungen Mattigkeit, Schwindelgefühl und Kreuzschmerzen.

12. Mai 1898. Nur über der linken Spitze vorn und hinten ein schwach angedeutetes, verlängertes Exspirium. Inspirium ganz rein. Pleuritis rechts unverändert. Gewicht 89 kg. Befinden ausgezeichnet.

9. August 1898. Status idem.

8. März 1899. Linke Spitze etwas eingezogen, ebenso die Partie links aussen unter dem Schlüsselbein etwas eingezogen. Inspirium beiderseits rein, Exspirium links ganz schwach verlängert. Bei tiefer Athmung wird letzteres deutlicher. Die pleuritischen Geräusche auf der rechten Seite haben bedeutend abgenommen. Gewicht 90 kg. Befinden andauernd vorzüglich. Patient will sich demnächst verheirathen.

29. H. K., geboren 1848. Patient stammt angeblich aus gesunder Familie und will bis zum 30. Lebensjahre, in welchem er eine Lungenentzündung durchmachte, immer gesund gewesen sein. Späterhin hat er oft an Katarrhen der Luftwege gelitten. Im August 1897 acquirirte er eine starke Erkältung, von der er sich nicht wieder erholte. Im November 1897 stellte ich Folgendes fest. Magerer Mann mit leidlich gut gewölbtem Thorax. Fossae supra- und intraclaviculares beiderseits sehr ausgeprägt. Rechts vorn bis zur vierten Rippe verkürzter Schall, abgeschwächtes In-, verlängertes Exspirium. Hinten bis neben die Scapula leichte Dämpfung, dicht neben der Scapula mässiges feuchtes Rasseln. Links vorn über der Spitze abgeschwächtes, hinten ein wenig rauhes Inspirium. Im Sputum reichlich Tuberkelbacillen, keine secundären, Temperatur unter 37.0. Die Injectionen wurden am 12. November mit 4 dgm T.-R. begonnen, dauerten bis zum 18. December und wurden mit 2 grm abgeschlossen; ihre Zahl betrug 13. Nur nach 1·5 grm stieg die Temperatur bis 37.5, sonst zeigte sie während der Kur keine Aenderung. Das Befinden blieb ebenfalls dauernd gleich, nach den hohen Dosen — von 1 grm an — trat vorübergehend geringe Mattigkeit ein. Das Körpergewicht stieg von 64 auf 66 kg.



Am 30. December war das Rasseln verschwunden, das Sputum enthielt spärlich Tuberkelbacillen. Das Befinden war vorzüglich.

Am 8. Februar 1898 rechts hinten über der Spitze und vorn bis zur zweiten Rippe verlängertes Exspirium.

Am 6. April nur noch über der rechten Spitze vorn ein leicht angedeutetes verlängertes Exspirium. An verschiedenen Stellen rechts ist die Einathmung nicht ganz rein. Das Sputum enthält keine Tuberkelbacillen. Gewichtszunahme um 1 kg.

Am 26. Mai rechts verlängertes Exspirium bis zur zweiten Rippe, hinten über der Spitze und neben der Scapula spärliche knackende Geräusche. 1 mg ruft keine, 5 mg rufen eine Reaction bis über 38·3 hervor. Jetzt schien mir der Zeitpunkt gekommen, an welchem wieder Tuberculin in Anwendung kommen musste. Patient erklärte aber, es ginge ihm so vorzüglich, dass er die Sache noch mit ansehen wolle. Wenn sein Befinden schlechter würde, sei er sofort bereit, aber augenblicklich glaube er nicht, dass eine Kur nöthig sei. Glücklicher Weise kam keine Verschlimmerung; am 3. August waren die knackenden Geräusche wieder verschwunden, am Exspirium hatte sich nichts geändert.

Am 8. December: Objectiver Lungenbefund unverändert, verblüffend blühendes Aussehen, ausgezeichnetes subjectives Befinden, Gewichtszunahme um $^1/_2$ kg. Probeinjectionen von 1 und 5 mg beeinflussen die Temperatur nicht, die dritte von 10 mg unterbleibt in Folge eines Missverständnisses des Patienten.

Am 29. März 1899: Rechte Spitze und Regio infraclavicularis etwas eingezogen. Ueber diesen Stellen abgeschwächtes In-, verlängertes Exspirium. Im Sputum spärliche Tuberkelbacillen. Befinden vorzüglich, Gewichtszunahme um $1^1/_2$ kg. Patient erklärt sich bereit, im Sommer eine neue Injectionscur durchmachen zu wollen.

30. J. S., geboren 1867. Patient stammt angeblich aus gesunder Familie und will bis zum Jahre 1888 nicht krank gewesen sein. Damals acquirirte er in Folge Erkältung einen Lungenkatarrh, auf Grund dessen er vom Militär frei kam. Er war in den folgenden Jahren etwas kurzathmig, hat aber immer gearbeitet — er ist Steinmetz. — Im Jahre 1898 nahmen die Kräfte allmählich ab. Die Athemnoth wurde stärker, so dass er im August zu jeder Arbeit unfähig war. Die physikalische Untersuchung ergab an den Lungen deutliche Infiltrationserscheinungen, im Sputum wurden aber keine Tuberkelbacillen gefunden. Patient kam damals nicht mit der Absicht, behandelt zu werden, zu mir, sondern wollte nur wissen, ob er lungenkrank sei oder nicht. Ich machte deshalb am 23. August und am 6. September je eine Injection von 1 mg, wonach beide Male eine Reaction bis 38.0 von mehr als 48stündiger Dauer eintrat. Nunmehr erklärte ich dem Patienten, dass er zweifellos an Lungentuberculose leide.

Erst Mitte Januar 1899 suchte der Kranke mich wieder auf. Er war ausserordentlich abgemagert und wurde nach seiner Angabe allnächtlich durch Hustenparoxysmen und ganz enorme Schweisse in entsetzlicher Weise geplagt. Die Untersuchung ergab eine beträchtliche Infiltration des linken Oberlappens — Dämpfung über der Spitze, ebendaselbst vorn abgeschwächtes Athmen, abwärts bis zur vierten Rippe verschärftes In-, verlängertes Exspirium, hier



und da spärliches Knacken. Hinten über der linken Spitze war das Athmungsgeräusch kaum zu hören, auf und neben der Scapula bestand reichliches feuchtes Rasseln, auf der Scapula schwach bronchiale Athmung. Rechts war nur über der Spitze scharfes Inspirium und verlängertes Exspirium wahrzunehmen. Das Sputum wimmelte von Tuberkelbacillen, enthielt aber keine secundären Mikroorganismen. Die Temperatur überstieg 37·0 nicht.

Der Fall lag also schon recht ungünstig. Nur die Erwägung, dass noch keine Mischinfection eingetreten war, sowie der ausdrückliche Wunsch des Patienten, mit Tuberculin behandelt zu werden, veranlassten mich, einen vorsichtigen Versuch zu machen. Ich wählte das neue Präparat und bin bei Abschluss dieser Arbeit bis 0·04 ^{grm} gekommen. Reaction ist beinahe auf jede Dosis erfolgt. Objectiv hat sich wenig geändert, die Rasselgeräusche sind vorn verschwunden und hinten spärlicher geworden.

Subjectiv giebt Patient an, sich wohler zu fühlen. Die Nachtschweisse haben sich verloren, der Husten tritt seltener auf, die Expectoration erfolgt leicht, der Appetit ist bedeutend besser geworden.

31. M. S., geboren 1878. Patientin stammt aus gesunder Familie. Sie ist schon seit ihrer Kindheit viel krank gewesen und hat besonders häufig an hartnäckigen Lungenkatarrhen gelitten. Seit der Pubertät ist sie öfters bleichsüchtig gewesen. Im Herbst 1897 acquirirte sie eine Influenza, von der sie sich nicht wieder erholte. Anfang Juli 1898 nahm ich folgenden Befund an. Grosse, schlanke Gestalt, etwas lässige, müde Haltung. Gesichtsfarbe blass. Thorax schmal, wenig gewölbt. Rechts vorn bis zur vierten Rippe, hinten bis zum Schulterblatt verkürzter Schall. An diesen Stellen verschärftes, beinahe zischendes In-, sehr stark verlängertes Exspirium. Links keine Abnormitäten. Temperatur geht täglich ziemlich regelmässig bis 37·3, im Sputum keine Tuberkelbacillen, aber sehr viel Kapselkokken.

Die Behandlung war zunächst eine antikatarrhalische, es wurden verschiedene Expectorantien verordnet, auch Guajacolum carbonicum; Inhalationen lehnte Patientin ab. Mitte Juli hatte sich die Menge des Sputums auf ein Minimum reducirt, am 20. begann ich Tuberculin zu injiciren, zunächst 1 ^{mg}. Darnach erfolgte eine Reaction bis 38·1, 1 ^{mg} wiederholt und 2 ^{mg} zwei Mal einverleibt erhöhten die Temperatur nur wenig, erst nach 3 ^{mg} erfolgte ein stärkerer Anstieg bis 37·7. Die letztere Dosis wurde vier Mal wiederholt, dann ging es in langsamem Tempo weiter, so dass am 6. September zum ersten Male 10 ^{mg} injicirt wurden. Es war die zwölfte Einspritzung. 10 ^{mg} wurden am 11. September wiederholt und hatten keine Reaction zur Folge. Nun hörte ich mit dem alten Tuberculin auf und wollte eine Injectionscur mit T.-R. anschliessen.

Von letzterem konnte ich aber nicht viel einverleiben, da Patientin Ende September eine längere Reise unternahm. Mit 0·01 ^{grm} T.-R. wurde vorläufig abgeschlossen. Die Einspritzungen, die äusserst vorsichtig und in grösseren Zwischenräumen ausgeführt worden waren, bekamen der Patientin ausgezeichnet. Auch späterhin ging es ihr recht gut. Sie nahm vom Juli 1898 bis Ende März 1899 5 ^{kg} an Gewicht zu und sah am 25. März erheblich frischer aus, als früher. Ueber der rechten Lunge war durch Percussion kein Unterschied gegenüber der linken festzustellen. Wohl aber

war noch immer verschärftes In- und stark verlängertes Exspirium über der rechten Spitze zu hören. Ausgedehnt war dies Geräusch hinten bis zur Scapula, vorn bis zur dritten Rippe. Sobald milderes Wetter eingetreten ist, werden die Injectionen wieder aufgenommen werden.

32. A. N., geboren 1873. Der Grossvater väterlicherseits, die Grossmutter mütterlicherseits sind an Lungenschwindsucht gestorben. Patientin erkrankte im November 1892 an Influenza und behielt von da an Schmerzen in der Brust zurück. April 1894 wurden die letzteren heftiger, grosse Mattigkeit und reichlicher Auswurf stellten sich ein. An den Lungen war hier und da ein wenig rauhes Inspirium, etwas verlängertes Exspirium zu hören, Zeichen einer ausgedehnten Infiltration waren nicht vorhanden. Die Temperatur überschritt 37·0 nicht, im Sputum fanden sich mässig reichlich Influenzabacillen und kurze Kettenkokken, keine Tuberkelbacillen. Es wurden zunächst Inhalationen mit Aether camphoratus, innerlich Ipecacuanha, später Jodkali verordnet. Ende Mai war das Sputum bacillenfrei, Stiche und Mattigkeit hatten sich verloren. Am 31. Mai begann ich Tuberculin zu injiciren, am 11. August war die Kur beendet. Sie umfasste 15 Injectionen, unter denen die von 10 ^{mg} und von 30 ^{mg} am deutlichsten Reaction — bis 38·1 und mehrere Tage anhaltend — hervorriefen. Steigerung der ziemlich niedrigen Temperatur um $^1/_2$ oder $^3/_4$ Grad trat fast nach jeder Einspritzung auf, doch wurde 37·0 dadurch nicht überschritten. Die Injectionen wurden ausgezeichnet vertragen, das subjective Befinden war im August so gut, dass Patientin den Wunsch äusserte, sich im selben Jahre zu verheirathen. An den Lungen liess sich objectiv nichts Pathologisches mehr feststellen.

Im November 1894 hat Patientin geheirathet und vier Kinder bis jetzt geboren, die keine Zeichen ererbter Tuberculose mit zur Welt brachten. Auffallend ist indessen, dass die sämmtlichen Kinder im Alter von 4 bis 6 Monaten an fieberhafter Bronchitis zu Grunde gingen. Die Mutter sah bei der letzten Untersuchung — am 28. März — wohl und munter aus, an den Lungen war nichts Krankhaftes zu finden.

33. A. B., geboren 1868. Patientin stammt aus gesunder Familie, will immer gesund, nur mit 17 Jahren vorübergehend bleichsüchtig gewesen sein und hat mit 21 Jahren geheirathet; sie hat drei Mal geboren, zum letzten Male im Jahre 1894. Im Februar 1892 wurde sie von einer Hämoptoe befallen, von der sie sich zunächst wieder erholte. Im Juni 1893, nachdem eine Influenza voraufgegangen war, stellten sich Nachtschweisse, Stiche in der Brust und Schwindelanfälle ein. Der Appetit verlor sich, die Kräfte nahmen rapide ab. An den Lungen fanden sich rechts und links an den verschiedensten Stellen verdächtige Modificationen des Athmungsgeräusches; Rasseln war nirgends zu hören. Die Temperatur überstieg täglich 38·0, das Sputum enthielt zahlreiche Streptokokken, auch Influenzabacillen, aber keine Tuberkelbacillen. Es wurden zunächst Inhalationen mit Aether camphoratus verordnet, welche Patientin bis zum Mai 1894 ausgeführt hat. Innerlich wurde Ipecacuanha, später Jodkali gegeben. Anfang Mai 1894 waren alle Bakterien aus dem Auswurfe geschwunden. Die Temperatur hielt sich dauernd unter 37·0°.

Ich begann nunmehr Tuberculin zu injiciren und fing mit $^1/_2$ ^{mg} an. Die erste Reaction trat nach 2 ^{mg} ein. Dieselbe Dosis hatte mehrfach den-

selben Erfolg. Auch 5 mg erzeugten mehrmals stärkere Reaction. Späterhin erhöhten die Injectionen die Temperatur nur in mässigem Grade. Nach der dritten Injection von 100 mg trat eine heftige Reaction bis 39·3 ein. Die Kur musste trotzdem abgebrochen werden, weil Patientin, welche gravida war, von der fortschreitenden Schwangerschaft stark belästigt wurde und deswegen keine weiteren Einspritzungen haben wollte. Die Kur dauerte vom 5. Mai bis zum 22. August und umfasste 21 Injectionen, welche sämmtlich, mit Ausnahme der letzten, gut vertragen wurden.

Patientin hat eine normale Entbindung durchgemacht und sich später sehr wohl gefühlt. Meinem Vorschlag, wieder Tuberculin anzuwenden, setzte sie Widerstand entgegen. Sie befinde sich so gut, meinte sie, dass das wohl überflüssig sei. Regelmässige Controluntersuchungen in den Jahren 1895 und 1896 ergaben einen langsamen stetigen Fortschritt des Lungenbefundes. Nur über der rechten Spitze blieb vorn und hinten verlängertes Exspirium hörbar. Das subjective Befinden blieb andauernd gut, der Appetit war schon im Beginn der Tuberculinbehandlung besser geworden und verschlechterte sich nicht wieder. Das stark gesunkene Körpergewicht hatte bis Ende 1896 ca. 10 kg zugenommen.

Im Jahre 1897 erkrankte Patientin an einer sehr verdächtigen Laryngitis. Die Regio interarytaenoidea war geröthet und aufgelockert, auf dem linken Stimmbande zeigte sich späterhin ein kleines Ulcus. Mehrere Wochen fortgesetzte Pinselungen mit 50 procent. Milchsäure schufen im Larynx wieder normale Verhältnisse. Im März 1899 war lediglich über der rechten Lungenspitze ein verlängertes Exspirium vorhanden, das bei oberflächlicher Athmung kaum, bei tiefer dagegen deutlich hörbar wurde, im Uebrigen bot der Befund sowohl an den Lungen, wie am Kehlkopfe keine pathologischen Veränderungen dar. Unter drei Probeinjectionen beeinflussten die von 1 und 5 mg die Temperatur nicht, nach 10 mg trat eine deutliche Reaction ein, die sich über 2 Tage hinzog und mit Fieber bis 38·3 verbunden war.

34. F. L., geboren 1882. Eine Schwester des Vaters ist an Lungenschwindsucht gestorben. Patient erkrankte October 1892, bekam in der Sylvesternacht 1892 zu 1893 eine Hämoptoe und wurde im Mai und Juni je ein Mal wegen Fistula ani von mir operirt. Die Lungenerkrankung wurde zuerst mit Kreosot behandelt, später wurde der Knabe einige Wochen in die Sommerfrische geschickt. Tuberculinbehandlung lehnten die Angehörigen ab. Im October 1893 kam Patient erheblich gebessert hierher zurück, es bestand aber noch eine bis unter die zweite Rippe reichende Infiltration der linken Lunge. Anfang Januar 1894 fanden sich im Sputum reichlich Tuberkelbacillen und Streptokokken, dazu Influenzabacillen in mässiger Menge. Die Temperatur ging Abends bis über 39·0 und fiel Morgens bis 36·0. Patient wurde 4 Wochen in's Bett gesteckt, bekam Aether camphoratus zu inhaliren und innerlich Ipecacuanhainfus abwechselnd mit Jodkalium. Im Februar zeigte sich vorübergehend Besserung, die Temperatur wurde erheblich niedriger. Dann trat der alte Zustand wieder ein, und unter zunehmender Entkräftung starb Patient am 4. Mai. Ende März wurden ihm auf seinen Wunsch — solaminis causa — einige Tuberculineinspritzungen gemacht. Dieselben beeinflussten weder das subjective Befinden, noch die Temperatur.



35. F. H., geboren 1870. Patient, der angeblich aus gesunder Familie stammt, consultirte mich im September 1893 und gab an, schon längere Zeit krank zu sein. Objectiv fand ich die ganze linke Lunge stark infiltrirt mit deutlichen Cavernensymptomen. Das Sputum enthielt massenhaft Tuberkelbacillen und Streptokokken, die Temperatur schwankte täglich zwischen 36·0 und 39·0. Der Kräftezustand war gut. Ich verordnete Inhalationen mit Aether camphoratus; innerlich hat Patient alle möglichen Mittel genommen. Die Therapie blieb aber absolut erfolglos, am 1. April 1894 trat der Exitus ein.

36. L. S., geboren 1874. Patientin, die aus gesunder Familie stammt, kam Anfang Juni 1896 in meine Behandlung. Angeblich war sie seit etwa einem halben Jahre krank. Objectiv war eine erhebliche Infiltration der rechten Lunge nachweisbar; im Sputum fanden sich reichlich Tuberkel- und Influenzabacillen, auch Streptokokken. Die Temperatur war sehr unregelmässig. Die Behandlung bestand in Inhalationen mit Aether camphoratus, später mit Oleum Menthae. Innerlich wurde lange Zeit Guajacolum carbonicum, daneben Ipecacuanha und Jodkalium gegeben. Ausserdem wurde andauernde Bettruhe verordnet. Es gelang mir aber nicht, die Mischinfection zu beseitigen. Schon Mitte August 1896 erfolgte der Exitus.

37. J. R., geboren 1884. Patientin stammt aus gesunder Familie. Anfang August 1894 constatirte ich über der linken Lunge eine handbreite Dämpfung, Bronchialathmen und reichliche feuchte Rasselgeräusche. Das Sputum enthielt Tuberkelbacillen und spärlich Influenzabacillen, die Temperatur überschritt täglich 37·0, ging aber nicht über 37·7 hinaus. Die Therapie bestand in Inhalationen mit Aether camphoratus und innerlich Kreosot, das übrigens längere Zeit in steigender Dosis genommen wurde. Mitte September war die Temperatur normal, die Athmung nur noch schwach bronchial, das Rasseln erheblich vermindert. Tuberculin wurde abgelehnt. Dann hörte ich bis Anfang December nichts von der Patientin. Als ich sie wieder untersuchte, war die Infiltration grösser, als im August, die Temperatur hielt sich täglich zwischen 36·0 und 39·0 bis 40·0. Im Sputum fanden sich sehr reichliche Tuberkelbacillen und Streptokokken. Ich versuchte die neue Mischinfection mit Inhalationen und den öfter erwähnten internen Mitteln zu bekämpfen, erzielte aber nichts. Ohne dass sich im Zustande etwas änderte, trat unter allmählicher Erschöpfung Anfang März 1895 der Tod ein.

38. M. L., geboren 1880. Die Mutter ist an Lungenschwindsucht gestorben. Patientin wurde im Juli 1896, nachdem sie schon von mehreren Aerzten behandelt worden war, von mir zum ersten Male untersucht. Ich fand sie körperlich bereits sehr herabgekommen, an den Lungen bestanden beiderseits beträchtliche Infiltrationen. Die Temperatur zeigte täglich starken abendlichen Anstieg und entsprechenden morgenlichen Abfall, das Sputum enthielt zahllose Tuberkelbacillen und Streptokokken. Inhalationen von Aether camphoratus und später Oleum Menthae, innerliche Darreichung von Guajacolum carbonicum, Ipecacuanha, Jodkali u. s. w. bewirkten zwar, dass ein vorhandener, äusserst quälender Husten sich besserte, beeinflussten die Mischinfection aber in keiner Weise. Ende September erfolgte der Exitus.

39. F. G., geboren 1850. Patient, der angeblich aus gesunder Familie stammt, kam im Januar 1895 in meine Behandlung, nachdem er vorher schon mehrere Jahre in Berlin wegen Lungenleidens ärztliche Hülfe gebraucht hatte. Ich fand eine starke Infiltration der rechten Lunge, die Temperatur ging jeden Abend bis 38·0, zuweilen darüber hinaus. Das Sputum enthielt spärlich Tuberkelbacillen, keine secundären. Mit Rücksicht auf das Fieber liess ich zunächst Aether camphoratus inhaliren, ich vermuthete, dass eine Mischinfection vorläge, die sich zufällig in dem untersuchten Sputum nicht nachweisen liess. Die Inhalationen hatten keinen Erfolg; trotzdem sie mehrere Wochen consequent fortgesetzt wurden, gestaltete sich die Temperatur zunehmend unregelmässiger und überstieg oft 39·0. Im März verlor Patient die Lust an der Behandlung und ergab sich in sein Schicksal; im August erfolgte der Exitus.

40. G. S., geboren 1864. Patient, der aus gesunder Familie stammt, kam Ende December 1894 krank aus Berlin hierher. An der rechten Lunge fand sich vorn eine gut handbreite Infiltration — Dämpfung, Bronchialathem und reichliches feuchtes Rasseln —, an der linken eine geringe. Die Temperatur ging täglich bis 39·0. Das Sputum enthielt zahlreiche Tuberkelbacillen, aber keine secundären. Wegen des hohen Fiebers wagte ich keine Tuberculinbehandlung, sondern liess zunächst mit Aether camphoratus inhaliren. Später wurde Oleum Menthae verwendet. In der That gelang es, die Temperatur günstig zu beeinflussen. Anfang Februar zeigte das Thermometer täglich als höchste Erhebung nicht mehr als 37·0 an. Leider war aber inzwischen der Kräftezustand schlechter geworden; Patient hatte andauernd an Gewicht abgenommen, so dass ich mich nicht zu einer Injectionskur entschliessen konnte. Es schien mir nicht wahrscheinlich, dass der stark heruntergekommene Organismus im Stande sein werde, eine Abkapselung der ausgedehnten Zerstörung im Lungengewebe einzuleiten. Der Kranke selbst drängte aber unablässig auf Anwendung des Tuberculins, und so machte ich denn im Februar einen vorsichtigen Versuch. Ich begann mit $^1/_2$ mg, worauf keine Reaction erfolgte. 1 mg erhöhte die Temperatur ein wenig, bei Wiederholung nicht. In der schonendsten Weise fortfahrend, kam ich bis zu 5 mg. Patient behauptete zuerst, sich nach den Injectionen besser zu fühlen, nach einigen Wochen fand er aber, dass die Schwäche zunehme. Natürlich sistirte ich die Einspritzungen sofort. Vom 20. Februar bis 9. März erhielt Patient täglich 30 grm einer 2·75 procent. Lösung von Jodoform in Olivenöl per rectum einverleibt. Die Temperatur war übrigens dauernd normal. Am 9. März spritzte ich auf brennenden Wunsch des Patienten nochmals 1 mg Tuberculin ein. Derselbe hoffte, er würde die Kur jetzt besser vertragen, wie beim ersten Versuche. Die eintretende kleine Reaction nahm ihn aber so mit, dass er von selbst auf die Fortsetzung verzichtete. Die Kräfte verminderten sich mehr und mehr, und Ende April erfolgte der Exitus. Die Temperatur war bis zum Tode normal geblieben.

41. R. B., geboren 1860. Eine Schwester des Patienten ist im 38. Lebensjahre an Tuberculose gestorben. Er selbst ist bis zum Jahre 1897 immer gesund gewesen. Im Juni 1897 wurde er von einer Hämoptoe befallen, die sich über 2 Tage hinzog, und bei der er ziemlich viel Blut verlor.



Angeblich hat er sich mehrfach ärztlich untersuchen lassen, aber immer den Bescheid bekommen, die Lungen seien gesund. Ende 1897 erkrankte er an starken Durchfällen und bemerkte eine auffallende Abnahme der Kräfte. Im Januar 1898 kam er hierher in meine Behandlung. Es bestand ein schwerer Darmkatarrh und eine beträchtliche Infiltration beider Lungen. Die Temperatur schwankte täglich zwischen 36·0 und 39·5. Das Sputum enthielt massenhaft Tuberkelbacillen und Streptokokken. Ich verordnete Inhalationen mit Oleum Menthae, später mit Aether camphoratus. Innerlich erhielt Patient Guajacolum carbonicum, Tannigen, Dermatol, Aq. calcis, Jodkalium und noch vieles Andere. Im Februar trat eine etwa 14 Tage dauernde Besserung ein, auch hielt sich die Temperatur in dieser Zeit niedriger und überstieg 38.0 nicht. Dann kehrte der alte Zustand wieder, und Ende April erfolgte der Exitus.

So oft ich Gelegenheit hatte, mit Collegen über meine Erfahrungen bei der Tuberculinbehandlung zu sprechen, wurde mir regelmässig als Erstes die Frage vorgelegt: „Haben Sie denn Heilungen beobachtet?" Ich glaube, es giebt kaum eine Frage, die schwerer zu beantworten ist. Selbst wenn der Kranke sich viele Jahre besten Wohlseins erfreut hat und nirgends Symptome eines fortschreitenden tuberculösen Processes darbietet, ist man ja doch nie sicher, dass wirklich Heilung erfolgt ist. Die eingekapselten, von neu gebildetem Bindegewebe umgebenen Bacillen behalten bekanntlich sehr lange ihre Virulenz, und wir haben bis jetzt kein Mittel, um festzustellen, wann sie in der That abgestorben sind. Es geht uns da ähnlich, wie bei der Lues, bei der wir auch, nachdem Jahre, manchmal Jahrzehnte lang Alles in schönster Ordnung war, plötzlich neue Eruptionen auftauchen sehen. Nach meiner persönlichen Meinung wäre es am besten, bei der Behandlung der Tuberculose das Wort Ausheilung ganz zu streichen und die Kranken, welche scheinbar genesen sind, als temporär geheilt zu bezeichnen. Denn wer aufmerksam die Berichte liest, die alle Jahre über die verschiedenen Behandlungsmodi der Tuberculose erscheinen, der wird mir zugeben, dass mit dem Wörtchen „geheilt" geradezu Unfug getrieben wird. Als temporär geheilt bezeichne ich einen Kranken, der sich lange Zeit nach Beendigung der Behandlung andauernd wohl befunden hat, bei dem die objective Untersuchung keine Symptome von Tuberculose darbietet, und der auf kleine Mengen Tuberculin nicht reagirt. Implicite enthalten ist in dieser Forderung, dass lange Zeit — mindestens ein Jahr — vor der entscheidenden, Zeugniss ablegenden Untersuchung kein Tuberculin injicirt worden ist. Auf die Reaction gegenüber Probeinjectionen in der Höhe von 1, 5 und 10^{mg} lege ich besonderen Wert. Ein temporär Geheilter in meinem Sinne kann früher oder später immer noch von einem Recidiv heimgesucht werden. Gewiss! Denn in die Zukunft vermag man nicht zu schauen. Anderer-



seits hat er aber einen Zustand erreicht, der das Ideal dessen repräsentirt, was bei dem heutigen Stande der Wissenschaft in der Tuberculosebehandlung überhaupt zu erzielen ist.

Bevor ich diese Arbeit abschloss, habe ich meinen sämmtlichen Kranken Probeinjectionen vorgeschlagen. Theilweise wurden sie acceptirt, zum grössten Teil abgelehnt. Letzteres hat seine Erklärung darin, dass viele der Behandelten nicht in Vietz wohnen und die Mühe des Herkommens, des täglichen Messens u. s. w. scheuten. Ausserdem aber erklärten alle Ablehnenden, dass sie hauptsächlich aus dem Grunde keine Probeeinspritzungen haben wollten, weil sie sich absolut wohl fühlten und völlig gesund zu sein glaubten.

Als temporär geheilt betrachte ich in erster Linie Fall 17. Patient hat im August 1896 zum letzten Male Tuberculin bekommen und im März 1899 auf Probeeinspritzungen von 5 und 10^{mg} nicht reagirt, während er sich früher schon gegen die geringe Dosis von $^1/_2{}^{mg}$ lange Zeit sehr empfindlich zeigte. Eine früher vorhandene Pleuritis ist verschwunden, und über den Lungen ist nur links an einigen Stellen ein wenig verlängertes Exspirium zu hören. Das Vorhandensein des letzteren scheint mir kein Beweis zu sein, dass die Lunge noch krank sei. Wenn wir erwägen, dass die tuberculösen Herde durch Narbenbildung heilen, dass also hier an Stelle gesunden Lungengewebes narbiges Bindegewebe tritt, so muss es uns als selbstverständlich einleuchten, dass an den so veränderten Stellen sich ein normales Athmungsgeräusch nicht wieder einstellen kann. Wie die Krankengeschichten ergeben, haben fast alle Patienten, die mit Erfolg behandelt wurden, eine gewisse Verlängerung des Exspiriums behalten. So glaube ich auf Grund dieser Erfahrung wie der obigen theoretischen Erwägung, dass eine leichte Verlängerung des Exspiriums lediglich Folge der eingetretenen Narbenbildung ist. Dass das subjective Befinden bei Fall 17 seit Jahren gut ist, wurde schon in der Krankengeschichte hervorgehoben.

Aehnlich wie bei Fall 17 liegen die Verhältnisse bei Fall 3. Patientin hat ein Jahr nach der letzten Kur auf 1, 5 und 10^{mg} nicht reagirt und bei andauernd vorzüglichem Befinden stetig an Körpergewicht zugenommen. Der Lungenbefund ist bis auf ein eben angedeutetes, kaum wahrnehmbares verlängertes Exspirium über der rechten Spitze ganz normal.

Ausser diesen beiden, welche allen Anforderungen entsprechen, die ich an einen temporär Geheilten stelle, halte ich auch die Fälle 5, 6, 7, 9, 11, 12, 16, 18, 21 und 32 für zeitlich geheilt. Sie haben zwar sämmtlich keine Probeeinspritzungen erhalten, der objective Befund ist bei allen aber, wie ich im Einzelnen versuchen werde nachzuweisen, durch so lange



Zeit einwandsfrei geblieben, dass ich glaube, sie mit Fug und Recht den temporär Geheilten zurechnen zu dürfen. Fall 5 hat seit Januar 1896 nicht mehr Tuberculin bekommen, sich bis zum November 1898, an welchem Tage er zum letzten Male untersucht wurde, andauernd wohl befunden und die geradezu enorme Gewichtszunahme von 15^{kg} erfahren. An den Lungen war eine ehemals deutliche saccardirte Inspiration nur noch bei tiefster Athmung hörbar, und über der rechten Spitze fand sich schwach verlängertes Exspirium. Die Drüsentuberculose war bis auf eine noch secernirende Stelle unter dem linken Schlüsselbein geheilt. Auch diese letzte Fistel schloss sich nach vorhergegangener Auskratzung unter 2 Tuberculininjectionen von je 1^{mg}.

Fall 6 hat seit dem Jahre 1895 kein Tuberculin mehr bekommen und sich dauernd wohl gefühlt. Der Lungenbefund bietet zur Zeit bei flacher Athmung keine und nur bei ganz tiefer einige unbedeutende Modificationen dar. Das Gleiche gilt von Fall 7, der seit März 1895 kein Tuberculin mehr erhalten und sich dauernd wohl befunden hat. An der Lunge ist bei ruhiger Athmung nichts Abnormes zu hören, bei forcirter klingt das Exspirium über der rechten Spitze schwach verlängert. Auch Fall 9 rechne ich hierher. Ich habe Patientin zwar seit März 1894 nicht mehr untersucht; da sie aber seit diesem Zeitpunkt nicht wieder behandelt zu werden brauchte, im Jahre 1897 ein Puerperium mit günstigem Verlauf durchgemacht hat und sich andauernd ganz vorzüglich befindet, so muss ich wohl annehmen, dass die Lungen zur Zeit geheilt sind. Bei Fall 11 war Drüsentuberculose und eine vielleicht eben beginnende Infiltration der rechten Spitze nachweisbar. Seit der Tuberculinbehandlung sind $3^1/_2$ Jahre vergangen, Patient hat sich andauernd gut befunden und bietet zur Zeit keine krankhaften Erscheinungen dar.

Fall 12 hat seit August 1897 kein Tuberculin bekommen und sich dauernd des besten Wohlergehens erfreut. Der Lungenbefund ergiebt nur über der rechten Spitze bei tiefer Athmung ein leicht verlängertes Exspirium. Ganz besonders wertvoll erscheint mir aber, dass eine im April 1898 deutlich nachweisbare Schrumpfung der rechten Lunge sich allmählich verlor. Bekanntlich erfolgt ein solches „Nachwachsen“ von gesundem Lungengewebe, das wir uns als eine Art compensatorisches Emphysem vorstellen müssen, nur in günstig verlaufenden Fällen. Fall 16 war — positiv nachweisbar — nur an Drüsentuberculose erkrankt, hat seit April 1893 kein Tuberculin mehr bekommen, sich seit Anfang 1895 immer wohl befunden und bietet zur Zeit überhaupt keine Krankheitserscheinungen dar. Fall 18 hat seit Oktober 1894 kein Tuberculin mehr bekommen, sich seit dieser Zeit immer wohl befunden, geheirathet und ein normales Puerperium durchgemacht; an den Lungen ist eine leichte



Einziehung der rechten Spitze bemerkbar, und über der letzteren eine ganz geringfügige Verlängerung des Exspiriums zu hören.

Fall 21 hat seit November 1895 kein Tuberculin erhalten, ist körperlich geradezu aufgeblüht und genügt augenblicklich seiner Dienstpflicht. An den Lungen ist nur über der rechten Spitze hinten eine Verlängerung des Exspiriums nachzuweisen.

Fall 32 hat die letzten Tuberculininjectionen im August 1894 bekommen, 4 Mal geboren und bietet nirgend mehr an den Lungen krankhafte Erscheinungen dar.

Die Patienten haben sich also mit Ausnahme des Falles 12 schon über drei Jahre seit der letzten Behandlung vollkommen gesund gefühlt. Wenn man mit dieser Thatsache den durchweg günstigen objectiven Befund zusammenstellt, so darf man wohl wagen, die sämmtlichen Erkrankten zur Zeit als geheilt zu bezeichnen. Bei Fall 12 sind allerdings erst $1^3/_4$ Jahr verstrichen. Trotzdem glaube ich auch hier eine zeitliche Heilung annehmen zu können, da sich der objective Befund, wie oben ausgeführt, so ausserordentlich günstig gestaltet hat.

Von den übrigen Fällen halte ich 1, 14, 15, 26, 28, 29, 30, 33 für so gebessert, dass es gelingen wird, sie in absehbarer Zeit zur Heilung zu bringen. Bei Fall 1 waren schon vorzügliche Verhältnisse eingetreten. Patient hat seit April 1894 keine Behandlung mehr erfahren und sich 1896, 1897 und 1898 bis zum December in bester Verfassung befunden. Unsinnige Anforderungen, die er im December 1898 und in den ersten Wochen des Jahres 1899 an seine Körperkraft stellte, wochenlang entbehrte Nachtruhe, im Verein mit einer tüchtigen Erkältung bewirkten, dass Patient im Februar 1899 eine tüchtige Hämoptoe bekam. Das 3 Jahre unverändert anhaltende gute Befinden darf wohl als Beweis gelten, dass Patient bei vernünftiger Lebensweise nicht nur keine Verschlimmerung, sondern vielleicht sogar eine Ausheilung des tuberculösen Processes erfahren haben würde. Da der Lungenbefund zur Zeit (am 6. März) leidlich günstig ist, und Patient versprochen hat, sich bald wieder einer regulären Tuberculinbehandlung zu unterwerfen, so hoffe ich, dass es noch gelingen wird, die Scharte auszuwetzen. Im Uebrigen ist aber der Kranke, der 1892 mit einer beträchtlichen Infiltration in Behandlung kam, ein Kronzeuge dafür, was man mit Tuberculin erreichen kann.

Fall 14 kam mit recht beträchtlichen Infiltrationserscheinungen im Jahre 1896 in Behandlung und hat therapeutisch Ende September 1897 zum letzten Mal Tuberculin bekommen. Sie hat im Juni 1898 auf Probeinjectionen nicht reagirt und sich bis jetzt absolut wohl gefühlt. Da aber bei der letzten Untersuchung (Februar 1899) immer noch Zeichen eines,

wenn auch geringfügigen Katarrhs an den Lungen gefunden wurden, so wage ich nicht, Patientin den zeitlich Geheilten zuzurechnen, sondern bezeichne sie nur als bedeutend gebessert.

Die Fälle 15, 26, 28 und 29 sind besonders interessant, da bei allen vier stärkere Zerstörung des Lungengewebes nachweisbar war, und da sie sämmtlich ausschliesslich mit dem neuen Tuberculin behandelt wurden. Bei Fall 15 und 28 hat mehrmals starkes Lungenbluten stattgefunden, bei den Fällen 26 und 29 waren Tuberkelbacillen im Sputum gefunden worden. Dass bei diesen 4 Kranken eine enorme Besserung Platz gegriffen hat, lehrt schon ein flüchtiger Blick in die Krankengeschichten. Es wäre aber nach meiner Auffassung vermessen, nach einer so kurzen Beobachtungszeit schon von Heilung zu sprechen, wenn auch Fall 28 durch seinen äusseren Anblick eine solche Behauptung geradezu herausfordert. Wohl aber wird es gelingen — das halte ich für selbstverständlich — diese 4 Patienten, wenn sie unter ärztlicher Aufsicht bleiben, allmählich zur Heilung zu bringen. Da bei Fall 29 trotz des blühenden Aussehens, ausgezeichneten Befindens und der geringen objectiven Erscheinungen immer noch ab und zu Tuberkelbacillen im Sputum erscheinen, so vermuthe ich, dass hier eine, von der Umgebung gut abgeschlossene, kleine Caverne vorhanden ist, die mit einem Bronchus communicirt.

Fall 30 kann mit wenigen Worten abgethan werden. Eine geringe Besserung ist schon eingetreten, doch muss nach dem derzeitigen Stande der Dinge bald wieder Tuberculin angewendet werden. Fall 33 kam im Jahre 1893 mit einer schweren Mischinfection in Behandlung. Wie aus der Krankengeschichte zu ersehen, hat sich der Lungenbefund im Laufe der Jahre mehr und mehr gebessert. Auch am Kehlkopf sind zur Zeit keine krankhaften Symptome vorhanden. Ebenso ist das Befinden seit mehreren Jahren ein andauernd gutes gewesen. Patientin hat aber im März 1899 nach 10^{mg} Tuberculin eine deutliche Reaction bekommen und kann somit nur als gebessert, nicht als geheilt angesehen werden. Da sie im Jahre 1893 schon nach 2^{mg} hoch fieberte, jetzt aber 1 sowie 5^{mg} reactionslos ertrug und erst nach 10^{mg} eine Temperatursteigerung bekam, so kann man hoffen, dass vielleicht ohne Behandlung weitere Besserung erfolgen wird, doch können auch Nackenschläge eintreten. Jedenfalls bin ich der Ansicht, dass Patientin weiter mit Tuberculin behandelt werden müsste.

In Behandlung befinden sich zur Zeit Fall 4 und 31. Fall 4 wurde im März 1895 zum ersten Male einer Tuberculinkur unterworfen und bekommt augenblicklich die vierte Serie von Injectionen. Objectiv wurde durch jede einzelne Kur Besserung erzielt, die einmal sogar 16 Monate anhielt. Es traten aber immer wieder Recidive ein, die neue Einspritzungen



nothwendig machten. Zur Zeit herrschen subjectiv und objectiv gute Verhältnisse. Ich hoffe, dass es in diesem Falle, analog den früher geschilderten, gelingen wird, Heilung herbeizuführen, wenn auch darüber vielleicht Jahre vergehen dürften. Besonderes klinisches Interesse bietet bei dieser Patientin eine mehrfach wiederkehrende Anämie, die jeder anderen Therapie trotzte, dem Tuberculin aber in promptester Weise wich. Bezüglich der Magenschmerzen, die im November 1898 auftraten und auch durch kein Medicament günstig beeinflusst wurden, sondern erst unter Tuberculin allmählich verschwanden, halte ich es für sehr wahrscheinlich, dass ein kleines Ulcus vorlag. Dass weibliche, an Tuberculose erkrankte Individuen eine besondere Disposition besitzen, ein Ulcus ventriculi zu erwerben, habe ich in meiner Praxis verhältnissmässig oft beobachtet. So viel ich weiss, ist diese Thatsache auch von anderen Autoren bestätigt worden.

Ueber Fall 31 ist bis jetzt wenig zu sagen. Die Verhältnisse liegen, wie schon in der Krankengeschichte ausgeführt wurde, bei diesem Patienten nicht eben günstig. Eine Besserung ist insofern eingetreten, als die Nachtschweisse und der quälende Husten bedeutend nachgegeben haben, und der Appetit etwas reger geworden ist. Das Weitere wird die Zukunft lehren.

Lediglich zu diagnostischen Zwecken wurde Tuberculin in den Fällen 23, 24 und 25 angewendet. Dasselbe ergab bei Fall 23 das Vorhandensein einer Drüsentuberculose, während von Seiten der Lungen keine für Tuberculose verdächtigen Symptome auftraten. Diese Patientin befindet sich andauernd sehr wohl, eine Thatsache, die nicht Wunder nehmen darf, da der tuberculöse Process einmal eine local durchaus begrenzte Ausdehnung besitzt und zum anderen keine Neigung zeigt, Fortschritte zu machen. Dass Leute mit einer solchen begrenzten und dabei schlummernden Drüsentuberculose sehr alt werden können, ohne jemals deutliche Symptome von ihrer Krankheit verspürt zu haben, ist, meines Wissens, eine altbekannte Thatsache.

Bei Fall 24 trat im Jahre 1894 nach 15^{mg} eine kleine Reaction auf, nachdem 5 und 10^{mg} die Temperatur nicht beeinflusst hatten. Patient bot damals keine Zeichen beginnender Tuberculose dar, und der objective Befund hat sich bis zum heutigen Tage nicht geändert. Die Injectionen wurden nur zur Sicherung der Diagnose gemacht, da Patient befürchtete, schwindsüchtig zu sein. Im März 1899 wurden noch einmal Probeeinspritzungen von 1, 5 und 10^{mg} gemacht, welche die Temperatur nicht veränderten. Im Sputum, das sich als reines Rachensputum erwies, wurden weder Tuberkelbacillen, noch andere gefährliche Mikroorganismen gefunden.



Im Falle 25 bestand berechtigter Verdacht auf vorhandene Tuberculose, doch war durch die Untersuchung keine sichere Diagnose zu erlangen. Da dem Patienten an einer solchen sehr viel lag, so wurden Probeinjectionen gemacht, welche ein positives Resultat zeitigten. Hiermit war die mir zu Teil gewordene ärztliche Mission erfüllt.

In mehr als einer Richtung interessant ist Fall 19. Zunächst war bei dieser Patientin auffallend, dass sie trotz nachgewiesener Lungentuberculose — es waren Tuberkelbacillen gefunden worden — auf niedrige Dosen keine, sondern erst nach 30^{mg} eine deutliche Reaction bekam. Ich habe ein solches Abweichen von der Regel nur dies eine Mal erlebt, erfuhr aber gelegentlich durch Erkundigung im Koch'schen Institut, dass derartige Beobachtungen als äusserst seltene Ausnahmen auch dort verzeichnet werden konnten. Eine bündige Erklärung dieses Vorganges zu geben, ist mir natürlich auf Grund meiner Erfahrungen nicht möglich. Im Koch'schen Institut hat man gefunden, dass bei Kranken, die auf niedrige Dosen Tuberculin nicht reagirten, der Process von vornherein Tendenz zum günstigen Verlauf zeigte. So wurde der in Rede stehende Vorgang mehrmals bei Individuen gesehen, die vor der Anwendung von Tuberculin längere Zeit sich in einem Luftkurort aufgehalten hatten. Vielleicht ist des Räthsels Lösung darin zu finden, dass bei solchen nicht reagirenden Kranken die tuberculösen Herde von dichten Schwielen umgeben sind, welche zunächst keine genügende Menge Tuberculin zur Infiltrationsstelle gelangen lassen, um eine stärkere locale Entzündung und damit Fieber zu erzeugen.

Nachdem auf 30^{mg} bei Fall 19 eine Reaction erfolgt war, riefen nunmehr auch niedrigere Dosen — sogar schon 10^{mg} — deutliche Temperaturerhöhung hervor. In der Zeit nach Beendigung der Tuberculinbehandlung, d. h. seit Juli 1894, pendelte der Lungenbefund abwechselnd zwischen gut und schlecht. Ebenso verhielt sich das subjective Befinden. Objectiv ist zur Zeit eine sehr beträchtliche Infiltration nachzuweisen, während das Befinden gut ist. Es ist ja nun höchst erfreulich, dass Patientin, die schon im Jahre 1894 recht bedrohliche Symptome darbot, nicht nur noch am Leben ist, sondern sich auch in leidlicher Verfassung befindet. Ich wage aber nicht, diese günstige Wendung lediglich als Folge der einen Tuberculinkur vom Jahre 1894 anzusehen. Dass das tuberculöse Lungengewebe nach Beendigung der Injectionen weitere Neigung zur Narbenbildung zeigt und diese auch zuweilen für längere Zeit behält, selbst wenn keine neue Tuberculinbehandlung stattfindet, habe ich öfters erfahren, und das ist auch aus den obigen Krankengeschichten zu ersehen. So mag wohl bei Fall 19 durch die Injectionen der Anstoss zu günstigem, d. h. mit Narbenbildung einhergehendem Ver-



lauf gegeben worden sein. Dass Patientin aber bis zum heutigen Tage trotz der bedeutenden Infiltration keine Mischinfection acquirirt hat, ist natürlich nicht eine segensreiche Wirkung des Tuberculins, sondern ein glücklicher Zufall.

Von unverkennbar günstigem Einfluss war die Tuberculinbehandlung bei den Fällen 8, 10 und 13. Fall 8 verlor leider die Geduld und gab die Behandlung vorzeitig auf. Er ist ungefähr $^3/_4$ Jahr nach Beendigung der Tuberculininjectionen gestorben. Der Entschluss des Patienten, die specifische Behandlung nicht weiter ausführen zu lassen, musste um so mehr bedauert werden, als sich das subjective Befinden unter den Injectionen ganz unzweifelhaft besserte, und das Körpergewicht zunahm; Patient überwand sogar im Verlauf der Therapie eine interkurrente Influenza. Dem allen stand zwar eine ziemlich erhebliche Infiltration der Lungen mit mässig reichlichem Gehalt des Sputums an Tuberkelbacillen gegenüber, doch lagen die Verhältnisse im Ganzen mindestens nicht direct ungünstig, und eine allmähliche Besserung bezw. eine schliessliche Heilung wäre vielleicht noch zu erzielen gewesen. Jedenfalls steht der letale Ausgang in keiner Beziehung zu der Tuberculinbehandlung.

Fall 10 war an schwerer Lungen- und Kehlkopftuberculose erkrankt und hatte sich unter der Tuberculinbehandlung ausserordentlich gebessert. Da der Kehlkopf nebenher mit Milchsäure behandelt wurde, will ich von dem schliesslich erzielten günstigen Larynxbefund absehen und als beweisend nur den Lungenbefund in's Feld führen. Es war ursprünglich an beiden Spitzen Rasseln, rechts auch bronchiale Athmung vorhanden. Nach Schluss der Behandlung war die linke Lunge ganz frei, rechts war kein Rasseln mehr vorhanden, sondern nur verlängertes Exspirium mit vorn schwach bronchialem Charakter. Leider zog sich Patientin Ende December, also 4 Monate nach Beginn der Behandlung, durch eigenes Verschulden eine schwere Erkältung zu, bekam eine Mischinfection und erlag der letzteren. In geradezu niederschmetternder Weise machte eine Mischinfection im Fall 13 das erzielte günstige Resultat zu Schanden. Ursprünglich in beiden Spitzen vorhandene Infiltrationen hatten sich so weit zurückgebildet, dass das Inspirium überall rein, und nur das Exspirium an mehreren Stellen verlängert war. Der Gehalt des Sputums an Tuberkelbacillen hatte sich erheblich verringert. Dem objectiven Befund entsprach das subjective Befinden, das andauernd geradezu vorzüglich war und Patientin dazu verführte, sich 8 Monate hindurch nicht behandeln zu lassen, so viel ich auch warnte. Ich kann ja nicht beschwören, dass bei rechtzeitiger Neuanwendung von Tuberculin die Mischinfection ausgeblieben wäre, halte es aber für sehr wahrscheinlich. Denn wenn durch Wiederholung der Injectionen an Stelle der tuberculösen Infiltration mehr Narben-

gewebe gesetzt wurde, so war ein der Ansiedelung secundärer Mikroorganismen günstiges Gebiet mindestens verkleinert, wenn nicht eliminirt. Die Mischinfection selbst trotzte jeder Therapie und führte schon nach 3 Monaten den Exitus herbei.

Dass im Falle 27 eine sehr erfreuliche Besserung eingetreten war, wurde schon in der Krankengeschichte hervorgehoben. Leider entzog sich Patientin später der Behandlung und begab sich in die Obhut eines Arztes, der seine Therapie damit einleitete, dass er in der wegwerfendsten Weise auf Tuberculin schimpfte. Der durch Tuberculin erzielte Fortschritt — das Körpergewicht hatte in ungefähr 3 Monaten um $5^1/_2{}^{kg}$ zugenommen — hat unter der später inaugurirten Therapie offenbar nicht Stand gehalten. Denn dass Patientin zur Zeit an einer Mischinfection erkrankt ist, erscheint mir nach dem Befund vom März des Jahres nicht zweifelhaft. Ich kann auch hier wieder nicht positiv behaupten, dass eine Fortsetzung der specifischen Behandlung den Eintritt der Mischinfection verhütet haben würde. Das eine ist aber sicher: während der Injectionsperiode hatte Patientin sich objectiv und subjectiv hervorragend gebessert, und es lag kein triftiger Grund vor, die Behandlung abzubrechen. Ein weiterer Fortschritt konnte sicher erwartet werden, wenn die ursprüngliche Behandlung fernerhin beibehalten wurde.

Eine Gruppe für sich bilden die Fälle 20, 22 und 40. Bei allen dreien mussten die Tuberculininjectionen nach kurzer Zeit ausgesetzt werden. Fall 20 bekam nach der zweiten Injection von $^1/_2{}^{mg}$ eine Reaction bis über 39·0°, die sich über mehrere Tage hinzog. Ausserdem wurde Patientin enorm hinfällig. In gleicher Weise kam Fall 40, nachdem ihm einige Injectionen scheinbar gut bekommen waren, späterhin sehr von Kräften. Fall 20 war ein schwächliches Kind, Fall 40 ein Mann, der an ausgedehnter Zerstörung des Lungengewebes erkrankt und durch mehrmonatiges tägliches Fieber erschöpft war. Offenbar war bei beiden der Kräftezustand ein so niedriger, dass er selbst geringen Mengen des Toxins nicht mehr gewachsen war. Solche Individuen sind dann eben für Tuberculinbehandlung nicht geeignet. Sunt certi denique fines!

Fall 22 befand sich in leidlicher körperlicher Verfassung, hatte aber täglich Temperaturerhebungen über 37·0° und bekam schon nach 1^{mg} eine mehrtägige starke Reaction, verbunden mit einem intensiven Schwächegefühl. Als ungeeignet für die Injectionstherapie musste Patientin aus diesem Grunde noch nicht angesehen, wohl aber konnte sie nicht weiter ambulant behandelt werden. Da mir ein geeignetes Krankenhaus oder Sanatorium am hiesigen Orte nicht zur Verfügung steht, war ich an der Grenze meiner Macht angelangt.



Einen überaus traurigen Verlauf nahm die Krankheit bei Fall 2. Da schon 5 Schwestern an Lungenschwindsucht gestorben waren, war Patientin in den Jahren 1893 und 1894 zwei Mal mit Tuberculin behandelt worden, obgleich sie objectiv keine Symptome darbot, ausser dass sie auf Probeinjectionen reagirt hatte. Im Winter 1894/95 zeigten sich nach einer Influenza deutlichere Erscheinungen einer Lungenerkrankung. Patientin nahm die Angelegenheit auf die leichte Achsel und bot schon im April 1895 Anzeichen einer rasch fortschreitenden Lungentuberculose dar. Sie bekam wieder Tuberculin, das ihr früher vorzüglich bekommen war, wurde aber unter Gebrauch des Mittels zusehends elender und fing einige Tage nach der Injection von 100^{mg} an zu fiebern. Das Fieber wich nicht wieder, die Kranke kam allmählich herunter und starb im December 1895. Hätte sich dieser Fall im Jahre 1891 ereignet, so würde er, glaube ich, in allen Lehrbüchern stehen als Beweismaterial, ein wie ungeheuer gefährliches Mittel das Tuberculin sei. Ein verhältnissmässig wohl aussehendes Individuum Anfang der zwanziger Jahre, das bei wenig getrübtem subjectiven Befinden eben anfängt, Symptome einer tuberculösen Lungenerkrankung darzubieten, wird einige Wochen mit Tuberculin behandelt, wird immer kränker und stirbt. Daran kann doch nur das abscheuliche Tuberculin schuld sein — so würde man im Jahre 1891 gesagt haben! Vor einem derartigen verhängnissvollen Irrthum schützte aber in diesem Falle die sofort nach Beginn des Fiebers vorgenommene Sputumuntersuchung, welche die Anwesenheit zahlreicher Streptokokken ergab. Patientin hatte demnach eine Mischinfection acquirirt, und da dieses Unglück jeden Tuberculösen zu jeder Zeit treffen kann, so musste der traurige Ausgang als ein bedauernswerther Zufall aufgefasst werden, der zu den Tuberculininjectionen keine Beziehungen hatte. So dachte ich im Jahre 1895, muss aber ehrlich gestehen, dass ich in der Folgezeit immer wieder von Zweifeln geplagt wurde, ob nicht doch der unglückliche Verlauf im Zusammenhang stehe mit der vorhergegangenen Tuberculinbehandlung. In neuem Lichte erschien mir der Fall, als ich den ersten Aufsatz über „Toxinüberlastung“[1] las. Die Kranke, welche im Jahre 1895 unter den Injectionen so auffällig abmagerte und elend wurde, kämpfte offenbar mit einer schweren Toxinüberlastung, und es ist möglich, dass die hierdurch hervorgerufene systematische Schwächung des ganzen Körpers seine Widerstandsfähigkeit herabsetzte und den Eintritt einer Mischinfection erleichterte. Um in Zukunft auch solche — vielleicht nur in meiner Einbildung, vielleicht in Wirklichkeit vorhandene — Gefahren sicher zu vermeiden, habe

[1] Petruschky, Bemerkungen zu der Arbeit des Hrn. Stabsarzt Dr. Huber. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1898.



ich vom Sommer 1895 an grundsätzlich nur die Kranken fortgesetzt mit Tuberculin behandelt, deren Befinden durch die Injectionen auf die Dauer nicht verschlechtert wurde. Und dieser Modus hat zweifellos allen zum Segen gereicht.

Es harren der Besprechung noch die Fälle 34 bis 39 und 41. Es handelte sich bei allen um Mischinfectionen, die zu beseitigen nicht gelang. Tuberculininjectionen zu therapeutischen Zwecken konnten ihnen in Folge dessen nicht gemacht werden.

Von den 41 Fällen, die in den obigen Krankengeschichten geschildert wurden, kamen im Ganzen 30 mit Tuberculose ohne Complicationen, 11 mit Tuberculose, zu der sich eine Mischinfection gesellt hatte, in Behandlung. Von den letzteren gelang es in 4 Fällen (31, 32, 33 und 40), die secundären Mikroorganismen zu beseitigen, 7 trotzten jeder Therapie. Von den Kranken der ersten Kategorie acquirirten 3 in der Folgezeit eine Mischinfection, die sich nicht wieder beseitigen liess. (Fall 27 hat offenbar zwar auch eine Mischinfection, kommt aber hier nicht in Betracht, da die letztere nicht behandelt worden ist.) Die secundäre Infection, welche Fall 8 im Laufe der Tuberculininjectionen erwarb, ging zurück. Das Verhältniss der Kranken mit Mischinfection stellt sich also im Ganzen so, dass, wenn Fall 27 ausscheidet, 15 übrig bleiben, von welchen 5 von ihrer Complication befreit wurden. Das ist ja noch kein erhebendes Resultat, wenn man aber bedenkt, dass der Eintritt der Mischinfection für gewöhnlich den Anfang vom Ende bedeutet, so ist der kleine Erfolg immerhin mit Freuden zu begrüssen.

Zu den 30 Patienten, die mit reiner Tuberculose in die Behandlung traten, kommen noch 4 hinzu, die nach Beseitigung ihrer Mischinfection Tuberculininjectionen erhielten. Von diesen 34 sind zur Zeit 12 temporär geheilt, 8 gebessert, 2 befinden sich in Behandlung, von denen der eine ebenfalls gebessert ist, 3 wurden gebessert, erlagen aber einer secundären Infection, 1 wurde gebessert, bekam Mischinfection, lebt aber noch, 3 erwiesen sich für Tuberculin nicht geeignet, 3 bekamen die Injectionen lediglich zu diagnostischen Zwecken, und 1 Fall (2) verschlimmerte sich während der Behandlung. Fall 19 soll aus den früher ausgeführten Gründen nicht berücksichtigt werden, ebenso scheiden die Fälle, welche Tuberculin nicht vertrugen, und die, welche es nur als diagnostisches Mittel erhielten, aus. So bleiben 27 Fälle übrig, welche therapeutische Injectionen erhielten. Von diesen wurden 12 durch das Mittel zu temporärer Heilung geführt, 13 gebessert, einer, der erst seit einigen Wochen in Behandlung ist, blieb annähernd unverändert und einer wurde verschlechtert. Wie ich aber kurz zuvor ausführte, war die Verschlechterung in dem Falle Nr. 2 die Folge einer Toxinüberlastung; demnach trug nicht das Mittel

selbst, sondern die fehlerhafte Anwendung desselben die Schuld an dem Misserfolge. Wir kommen schliesslich zu dem Ergebniss, dass das Tuberculin bei richtiger Anwendung ausschliesslich günstige Wendungen gezeitigt haben würde.

Eine definitive Entscheidung auf Grund meiner Beobachtungen zu fällen, welches der beiden Tuberculinpräparate das bessere sei, halte ich nicht für angebracht. Dazu ist die Zeit, die seit dem Bekanntwerden des neuen Präparates verflossen ist, noch zu kurz. Ich bringe deshalb nur einige Beobachtungen, die sich mir während der Behandlung aufdrängten. Es erhielten im ganzen 11 Patienten das neue Präparat. Von diesen waren 4 in früherer Zeit mit dem alten behandelt worden, 6 haben lediglich das neue, und einer hat erst das alte und dann direct anschliessend einige Injectionen des neuen bekommen. Zunächst habe ich den Eindruck gewonnen, dass T. R. etwas nachhaltiger wirkt und den erkrankten Organismus längere Zeit vor einem Recidiv schützt. Weiter erschien mir als günstige Eigenschaft des neuen Präparates, dass es die Temperatur weniger beeinflusst und bei vorsichtiger Anwendung keine deutlichen Reactionen hervorruft. Ich habe es in Folge dessen viermal bei Patienten anwenden können, die ich früher wegen vorgeschrittener Zerstörung im Lungengewebe, verbunden mit starkem Gehalt des Sputums an Bacillen, nicht ambulant behandelt haben würde. Andererseits war das alte Präparat, was ich als einen grossen Vorzug desselben ansehe, bei Personen mit leidlichem Kräftezustand und wenig vorgeschrittener Phthise ein so gewaltiges Tonikum, wie ich im ganzen Arzneischatz kein zweites kenne. Es gehört zu den schönsten Erinnerungen meiner ärztlichen Thätigkeit, wie ich die Kranken unter mittleren Reactionen bei T. geradezu aufblühen sah. Ich habe das Mittel im Laufe der Jahre so schätzen gelernt, dass ich mich trotz der schwerwiegenden Empfehlung Koch's vom Jahre 1897 nicht entscheiden konnte, nur das neue Präparat anzuwenden. Für die Zukunft habe ich mir vorgenommen, alle geeigneten Fälle zunächst mit T. zu behandeln und, wenn hiernach die beabsichtigte günstige Aenderung im Gesammtbefinden eingetreten ist, direct anschliessend die Behandlung mit T. R. fortzusetzen. Bemerken möchte ich noch, dass das neue Präparat, obgleich es ein weniger Fieber erzeugendes, doch nicht ein so harmloses Mittel ist, wie es Manchem vielleicht noch scheint. Man muss bei seiner Anwendung ungeheuer vorsichtig sein, eine Toxinüberlastung zu vermeiden. Mein Gesammturtheil über beide Tuberculine geht aber dahin, dass sie erfüllen, was Jahrhunderte hindurch ein ungestilltes Sehnen der ärztlichen Wissenschaft war — die Tuberculose mit specifischen Mitteln zu behandeln. Es ist meiner Ansicht nach zur Zeit vollkommen überflüssig und geradezu Kraftvergeudung, der Entdeckung



neuer Specifica nachzujagen. Die Koch'schen Mittel genügen vor der Hand allen berechtigten Ansprüchen, und eine rationell weiter bauende Therapie würde ihre Kräfte viel richtiger da einsetzen, wo es mit unserem Können zur Zeit noch sehr hapert, der Verhütung bezw. erfolgreichen Bekämpfung der Mischinfection. Dass man in den Heimstätten der Invaliditätsversicherungsanstalten nicht grundsätzlich alle Insassen mit Tuberculin behandelt, halte ich für einen schweren Fehler. Gewiss wird in diesen Asylen durch die physikalisch-diätetische Therapie viel Segen gestiftet, das verkenne ich nicht. Es sind für die arbeitende Bevölkerung ja schon der Aufenthalt in sanitär einwandsfreier Umgebung und die sorgfältige Pflege eine nicht zu unterschätzende Behandlung. Aber wie sehen so oft die rothbäckig entlassenen Patienten aus, wenn sie mich nach einem halben Jahre wieder rufen lassen! In den alten Verhältnissen weiter lebend, büssen sie nur zu bald ihr Plus an Kräften ein und stehen schliesslich auf derselben Stelle, wie zuvor. Würden diese Patienten schon in der Heimstätte und, wenn es sich als nöthig erweisen sollte, in der Folgezeit von ihren heimathlichen Aerzten mit Tuberculin behandelt, ich glaube, man würde ganz andere und länger anhaltende Erfolge erzielen.

Gegen die von mir erreichten günstigen Resultate, die in 12 Fällen zu zeitlicher Heilung führten, könnte mir, mit besonderer Berücksichtigung der letzteren, ein Einwand gemacht werden, und ist mir in der That gemacht worden. Man könnte sagen: dass die Kranken sich gebessert haben, ist nicht zu bezweifeln. Bei keinem der 12 Fälle sind aber irgendwo Tuberkelbacillen nachgewiesen worden — waren sie denn auch wirklich tuberculös? Hierauf entgegne ich Folgendes. Der Auswurf der Kranken ist meist nur einmal untersucht worden, da ich die hierzu nöthige Technik früher nicht besass und das Sputum jedesmal erst fortschicken musste. Wäre das letztere öfters, namentlich im Anschluss an Reactionen, mikroskopirt worden, so wären analog anderweitigen Erfahrungen sicherlich öfters Tuberkelbacillen gefunden worden. Zweitens war man doch schon vor der Entdeckung des Tuberkelbacillus in der Lage, auf klinischem Wege eine beginnende Phthise festzustellen. Ich brauche das specifische Krankheitsbild (Abmagerung, Nachtschweisse, Dämpfung, Bronchial-Athmung, Rasselgeräusche u. s. w.), da es allgemein bekannt ist, wohl nicht weiter auszuführen. Und derartige Symptome waren bei jenen 12 Kranken reichlich vorhanden. Drittens aber reagirten sämmtliche Patienten, auch die mit geringfügigen physikalischen Erscheinungen, auf geringe Dosen Tuberculin. Die Frage der diagnostischen Bedeutung des Mittels ist durch die umfassenden, Jahre lang fortgesetzten Untersuchungen im Koch'schen Institut und parallel mit ihnen durch hunderttausendfache Thierversuche am Rindvieh vollkommen geklärt. Ich stehe auf dem Standpunkt, dass Jemand,



der die diagnostische Bedeutung des Tuberculins noch bezweifelt, für mich einfach indiscutabel ist, und ich kann ihm nur den Rath geben, bei einem Kreisthierarzt oder einem anderen beschäftigten Thierarzt zu seiner Belehrung zu hospitiren. Wer nur einmal das classische Bild einer echten Tuberculinreaction gesehen hat, müsste eigentlich für alle Zeiten bekehrt sein. Bemerken möchte ich noch, dass, wer auf dem Standpunkt steht, eine tuberculöse Erkrankung der Lunge erst dann als bewiesen anzusehen, wenn T. B. gefunden werden, von der Behandlung der Phthise die Hände am besten ganz weglässt. Denn Tuberkelbacillen können doch nur ausgehustet werden, wenn die tuberculösen Infiltrationen des Lungengewebes erweicht und in den Bronchialbaum durchgebrochen sind. Dann droht aber einmal jeden Augenblick der Eintritt einer Mischinfection, und zum anderen versäumt man den günstigsten Zeitpunkt — eben den der beginnenden Infiltration —, an dem Tuberculin am meisten zu leisten vermag, und für den Koch in seiner ersten Publication vom Jahre 1890 seine Anwendung hauptsächlich reservirt wissen wollte. Meine eigenen Erfahrungen, die ich bei den lediglich zur Sicherung der Diagnose gemachten Injectionen sammelte, haben für die Statistik wenig Werth. Es sind nur 3 Fälle. Bei dem einen erwies sich eine Halsdrüse als tuberculös, bei dem zweiten wurde eine beginnende Lungenphthise manifest, aber auf Wunsch des Patienten vorläufig nicht behandelt, und der dritte reagirte nicht, war also gesund. Dass ich nicht über ein grösseres Material verfüge, hat seine Erklärung darin, dass ich Arzt auf dem Lande bin, und die Landbevölkerung holt eben ärztlichen Rath gewöhnlich erst dann ein, wenn die Krankheit deutlichere Beschwerden macht.

Dem aufmerksamen Leser wird nicht entgangen sein, dass das alte Tuberculin von mir auf die verschiedenfachste Art und Weise angewendet worden ist. Ich habe mich bemüht, das Mittel nach jeder Richtung hin gründlich kennen zu lernen. Die Injectionen wurden theils 2 Mal täglich, theils täglich, theils in grösseren Pausen gemacht. Die Dosis wurde bald langsam, bald schnell erhöht, und dementsprechend versucht, bald schwächere, bald stärkere Reactionen zu erzielen. Die Einzelgabe wurde weit über die ursprüngliche Koch'sche Vorschrift hinaus erhöht. Als Abschluss erhielt ein Patient 500^{mg} auf einmal, mehrere andere erhielten in 24 Stunden je 2 Mal 300^{mg}. Zweimal wurde Tuberculin in Höhe von 100^{mg} nach Schluss der eigentlichen Behandlung mit vierwöchentlichen Pausen längere Zeit hindurch fortgegeben. Das Ergebniss dieser verschiedenfachen therapeutischen Streifzüge gestaltete sich für mich folgendermassen. Der beste Weg der Tuberculinbehandlung ist der, geringe Reactionen inne zu halten. Wiewohl schon von anderer Seite, und besonders ausführlich von Petruschky[1] neuerdings dargelegt wurde, dient



als Gradmesser für eine erzielte örtliche Reaction eine geringe Erhöhung der Körperwärme. Es genügt vollkommen, wenn das Thermometer einige Theilstriche über 37° anzeigt, vorausgesetzt natürlich, dass die Temperatur zuvor sich dauernd unter 37° hielt. Den eklatantesten Erfolg bei solchermassen innegehaltenen Dosirung sah ich im Sommer 1895, als drei Patienten täglich 2 Injectionen bekamen und dadurch fast dauernd auf einer 37° um ein Geringes überschreitenden Temperatur erhalten wurden. Es ist nicht immer ganz leicht, die Dosis gerade so abzumessen, dass nur eine geringfügige Reaction erfolgt. Es ist aber auch kein unerreichbares Kunststück, und gelingt immer, wenn man einigermassen mit der Methode vertraut ist. Höhere Reactionen (über 38°) suche ich jetzt vollständig zu vermeiden. Ich glaube auch, dass die Misserfolge des Jahres 1890, abgesehen von anderen Fehlern, die gemacht wurden, zum nicht geringen Theil darauf zurückzuführen sind, dass man die Kranken damals viel zu oft und viel zu hoch fiebern liess. (Ich werde Gelegenheit nehmen, in nächster Zeit die Gründe des ungünstigen Ausganges der ersten Tuberculinepoche in einer besonderen Studie eingehend zu erörtern.) Die Pausen zwischen den einzelnen Injectionen bemesse ich auf mindestens 3 Tage, meistentheils noch auf mehr, und achte peinlich darauf, dass das Befinden der Patienten durch die Injectionen nicht leidet. Petruschky hat auch dies letztere schon gelegentlich gewürdigt und darauf die von ihm sogenannte „Etappenbehandlung“ begründet. Ich schliesse mich seinen Auffassungen vollständig an und bezeichne Euphorie unter Tuberculinbehandlung geradezu als einen klinischen Factor, der gefordert werden muss. Es kommt ja bei allen Patienten vor, dass sie nach den ersten Injectionen etwas Schmerzen an der Einstichstelle, ein wenig Ziehen in den Gliedern und körperliches Missbehagen empfinden. Wenn diese Symptome aber nach der fünften, sechsten Einspritzung nicht schwinden oder wenigstens erheblich geringer werden, desgleichen wenn Kranke, die bisher sich unter Tuberculin wohl befunden hatten, plötzlich anfangen, sich schlechter zu fühlen, so lege ich die Spritze bei Seite und warte ab. Bezüglich der Grenzdosis, welche der menschliche Körper an Tuberculin erhalten darf, habe ich beobachtet, dass bei vorsichtiger Steigerung bis zu ganz beträchtlichen Quantitäten geschritten werden kann. 500^{mg}, auf einmal injicirt, wurden von einem erwachsenen Manne, desgleichen 600^{mg} in zwei Raten mit 12 Stunden Pause wurden von einem 14jährigen Mädchen so ausgezeichnet vertragen, als hätte man ihnen physiologische Kochsalzlösung eingespritzt. Nicht gut bekam aber in 2 Fällen — es waren zufälliger

[1] *Deutsche med. Wochenschrift.* 1897. Nr. 39 u. 40.



Weise dieselben eben erwähnten — eine längere Zeit mit vierwöchentlichen Pausen fortgesetzte Zuführung höherer Dosen (à 100^{mg}). Beide Patienten wiesen etwa nach einem halben Jahre deutliche Zeichen beginnenden Uebelbefindens auf. Andererseits wurde eine Besserung des Lungenbefundes bei diesem Verfahren nicht beobachtet.

Des Oefteren wurde ich von Collegen gefragt: „Wie stellen Sie sich eigentlich vor, dass durch Tuberculin eine Heilung zu Stande kommen soll?“ Der Vollständigkeit halber will ich auch diese Frage zu beantworten suchen. Es ist allgemein bekannt, dass das Tuberculin eine specifische Affinität zu dem neugebildeten, die tuberculösen Herde umgebenden sogenannten Granulationsgewebe besitzt. Im letzteren wird durch das Mittel eine Entzündung hervorgerufen, die je nach ihrer Intensität alle Grade, von stärkerer Leukocytose beginnend bis zur totalen Ertödtung des Gewebes, im Gefolge hat. Die Höhe des entzündlichen Processes läuft parallel der Menge des angewendeten Mittels. Bemisst man nun in geschickter Weise die Grösse der Dosis so, dass nur eine mässige örtliche Entzündung resultirt, so entwickelt sich eine stärkere Leukocytose. Erfolgt dieser Vorgang zu öfteren Malen hinter einander, so fängt das mit Leukocyten überschwemmte Granulationsgewebe allmählich an, in Bindegewebe überzugehen. Die zunächst von einem Leukocytenwall umgebenen tuberculösen Herde werden allmählich von Bindegewebe eingesponnen, welches im weiteren Verlauf sich schliesslich zur narbigen Schwiele umbildet. Die eingeschlossenen Zerfallsproducte des Tuberkels mit sammt den natürlich noch virulenten Tuberkelbacillen sind durch eine feste Mauer vom gesunden Lungengewebe abgeschlossen, und im Laufe der Jahre gehen die so zähen Tuberkelbacillen endlich zu Grunde. Die definitve Heilung ist also, wenn auch durch ein specifisches Mittel in die Wege geleitet, doch nicht die Folge einer durch dieses Mittel erzeugten specifischen Immunität, sondern, wenn man das so nennen will, eine anatomische.

Die vorliegende Arbeit ist, wie Alles, was ich bisher veröffentlicht habe, in erster Reihe für praktische Aerzte bestimmt. Ich habe ihnen gezeigt, welche Erfolge mit der Tuberculinbehandlung zu erzielen sind, und möchte nur noch den Wunsch aussprechen, dass meine Publication nicht nur gelesen werde, sondern auch zu eigenen Versuchen anrege. Petruschky hat sich in seiner öfters citirten Abhandlung ziemlich resignirt ausgesprochen und die Hoffnung aufgegeben, dass das Tuberculin Allgemeingut der Aerztewelt als Waffe zur Bekämpfung der Tuberculose werden kann. Er erwartet nur noch etwas von der Bildung therapeutischer Centren, in denen die Koch'schen Mittel unter der Leitung von Aerzten, die mit den Methoden vertraut sind, zur Anwendung kommen sollen. Ich erhoffe von der Zukunft ein günstigeres Resultat und denke die Tuber-

culinbehandlung wird sich, wenn auch vielleicht langsam, so doch allmählich in den Reihen der praktischen Aerzte Bahn brechen. Zur Erreichung dieses Zieles beizutragen, lag vornehmlich in meiner Absicht, als ich die vorliegende Arbeit niederschrieb. Dann aber möchte ich den Collegen dringend an's Herz legen, nicht in der Weise zu handeln, wie der bei Fall 27 erwähnte Arzt es zu thun für gut befand. Ich komme auf diese Angelegenheit noch einmal zurück, da sie gewissermassen typisch ist. Es giebt noch heute unglaublich viele Aerzte, die, ohne genügende Erfahrung zu besitzen, über die Koch'schen Mittel in extremster Weise urtheilen und jeden Kranken eindringlichst davor warnen, sich mit diesen „Giften" behandeln zu lassen. Der schon erwähnte College wurde gelegentlich interpellirt. Er rechtfertigte sein Vorgehen damit, dass er Tuberculin eben für ein ausserordentlich gefährliches Mittel halte. Auf die Gegenfrage, ob er denn die Phthise durch sein Myrrhenpulver zu heilen glaube, entgegnete er freundlich lächelnd: „Das nicht, aber das Mittel ist doch wenigstens billig." Difficile est, satyram non scribere. Ich meine aber, man sollte es als gewissenhafter Arzt für seine heilige Pflicht halten, einen Behandlungsmodus nicht zu diskreditiren, über den man selbst unzureichende Kenntnisse besitzt, und an dessen Stelle man vor allen Dingen nichts Besseres zu setzen weiss. Auf diesem Wege regt man das Publikum unnöthig auf und handelt nicht so, wie es der Würde des praktischen Arztes entspricht.

[Aus dem neuen allgemeinen Krankenhause zu Hamburg.]

Bakteriologisches und Experimentelles über die Galle.

Von

Dr. **Eug. Fraenkel** und Dr. **P. Krause.**

Seitdem die Chirurgen ihre operativen Eingriffe auch auf die Leber und Gallenwege ausgedehnt haben, erschien es dringend geboten, Klarheit darüber zu erlangen, ob die Galle unter normalen Verhältnissen keimfrei ist oder ob und unter welchen Bedingungen sie Bakterien enthält; denn nur so konnte man sich Gewissheit darüber verschaffen, ob der bei Operationen unbeabsichtigt erfolgende Austritt von Galle in die Bauchhöhle wegen der damit in den Bauchraum eindringenden Mikroorganismen unter allen Umständen mit Gefahren für das Leben der betreffenden Individuen verknüpft ist.

Bakteriologische Untersuchungen menschlicher Galle liegen in der Litteratur nicht sehr zahlreich vor.

Naunyn (1) und Quincke (15) geben an, dass normale menschliche Galle steril sei; Ersterer stützt sich dabei auf 4 eigene Untersuchungen und Thierversuche.

Girode und Gilbert (2) fanden in 6 von 8 untersuchten Fällen die Galle steril.

Létienne (3) fusst bei seinen im Jahre 1891 gemachten Angaben auf einem etwas grösseren Material; er hat im Ganzen 42 menschliche Gallen auf ihren Bakteriengehalt geprüft; dabei erwiesen sich nur 18 als steril, 7 enthielten nur eine Art von Mikroben, 17 mehrere Bakterienarten. Er untersuchte die Galle sowohl mikroskopisch als culturell möglichst bald nach dem Tode der Individuen, culturell in der Art, dass er „eine Platinöse Galle in Pasteur'sche Kolben, welche mit steriler Bouillon gefüllt waren,

oder in Rollröhrchen oder Petrischalen zur Trennung der Keime brachte". Nähere Angaben fehlen.

Nach unseren Erfahrungen führt die mikroskopische Untersuchung vielfach nicht zum Ziele, besonders ist die Unterscheidung kleiner Kokken von feinen körnigen, in vielen Gallen vorhandenen Niederschlägen unmöglich. Auch die Untersuchungsmethode in Bouillon ist als ungeeignet zu bezeichnen, da sie über die Zahl der von Anfang an in dieselbe eingebrachten Keime bei späterer Anlegung von Plattenculturen keinen Aufschluss giebt. Létienne lässt auch über die Art der Entnahme der Galle aus der Leiche im Unklaren und giebt ferner nicht an, auf welchen Nährböden die Trennung der verschiedenen Keime erfolgte. Der ausserordentlich hohe Procentsatz von nicht sterilen Gallen legt, wie wir schon hier hervorheben, den Gedanken nahe, dass dieser Autor sich einer mangelhaften Methode bei der Entnahme der Galle aus der Gallenblase bedient habe; wir kommen späterhin auf diesen Punkt noch einmal zurück.

Was das Vorkommen von specifisch pathogenen Bakterien in der Galle anlangt, so liegen hierüber etwas zahlreichere Mittheilungen in der Litteratur vor. So berichten Ferraresi und Guarnieri (4) über den Befund von Rotzbacillen in der Gallenblase, Chiari (5) und Flexner (6) wiesen Typhusbacillen in der Galle nach, Gilbert und Girode (21) noch nach 5, Dupré (22) sogar noch 8 Monate nach Ablauf des Typhus. Gilbert und Dominici (23) endlich fanden Typhus- neben Colibacillen.

Bei Cholera wurden von Girode (26) in 14 von 28 untersuchten Fällen die Koch'schen Vibrionen im Inhalt der Gallenblase festgestellt.

Eine grössere Anzahl von Forschern hat sich mit dem Verhalten des Inhaltes der Gallenblase bei Gallensteinen und Entzündungen dieses Organes beschäftigt.

Bei Cholelithiasis wiesen Gilbert und Girode (8), Gilbert und Fournier (7), Naunyn (1) und Andere Bacter. coli nach, bei Cholecystitis Quénu (9), Naunyn (1), Netter und Martha (10) u. A. ebenfalls Bact. coli, während bei Hydrops cystitis felleae von Naunyn (1) die in der Gallenblase vorhandene Flüssigkeit steril gefunden wurde.

Wir stellten uns nun die Aufgabe, diese spärlichen und theilweise sich widersprechenden Angaben an der Hand eines grösseren Materiales nachzuprüfen und auf dem Boden der dabei gewonnenen Thatsachen eine Anzahl sich im Laufe der Untersuchung aufdrängender Fragen zu beantworten.

Dazu war es zunächst erforderlich, eine Methode zu besitzen, welche durch Ausschluss von Fehlerquellen für unbedingte Asepsis Garantie leistete.

Nach mancherlei von Misserfolgen begleitet gewesenen Vorversuchen fanden wir das folgende Vorgehen bei der Entnahme der Galle als absolut



zuverlässig. Die Gallenblase wurde bei der Section nach vorherigem Abbinden des Ductus choledochus von der Leber abgetrennt, in fliessendem Wasser abgewaschen, 3 Minuten in Sublimat (5:1000·0) gebracht und bis zur definitiven Verarbeitung (einige Minuten) in steriles Wasser gelegt.

Nach gründlichem Abtrocknen mittels eines reinen Tuches wurde der Fundus der Gallenblase über einer Bunsenflamme abgesengt und mit steriler Scheere eröffnet: die herausfliessende Galle wurde in sterilen Reagensröhrchen aufgefangen.

Um dem Einwande zu begegnen, daß die Sublimatlösung durch die Blasenwand diffundiren und etwa darin vorhandene Keime tödten könnte oder das, wenn auch nur an umschriebener Stelle erfolgte, Absengen der Gallenblase denselben Effekt haben könnte, injicirten wir in je eine Gallenblase eine Bouilloncultur von Bact. prodigiosum, Typhusbacillen bezw. Strepokokken und behandelten diese künstlich inficirten Gallenblasen genau nach der vorher geschilderten Methode: Die Aussaat einer Platinöse Galle auf Glycerinagar ergab überall üppiges Wachsthum. Ja selbst ein Verweilen künstlich mit Bakterien versetzter Gallenblasen in 5 pro mille Sublimatlösung bis zu 4 Stunden war nicht im Stande, die vorher mit der Galle gemischten Mikroben in ihrer Lebensenergie irgendwie zu beeinträchtigen; so entwickelten sich die in 2 Gallenblasen eingebrachten Typhusbacillen nach 4stündigem Liegen des Organes in 5 pro mille Sublimatlösung bei Uebertragung des Inhaltes derselben auf Glycerinagar ebenso üppig, wie andere Typhusbacillen.

Im Allgemeinen strichen wir eine Platinöse Galle auf einer Glycerinagarplatte aus und liessen diese 24 Stunden im Brutschrank bei 36° C.; blieb die Platte steril, so wurde regelmässig eine 2. und 3. Aussaat gemacht. In 15 Fällen wurde neben der aëroben Züchtung auch anaërob in Wasserstoff cultivirt, wobei sich stets vollkommen übereinstimmende Resultate ergaben; wir haben deshalb im Verlaufe unserer Arbeit von der gleichzeitigen Anwendung beider Methoden Abstand genommen.

Im Uebrigen wurde bei jeder Galle auf Farbe, Klarheit, Reaction und Consistenz geachtet. Die Reaction war meist neutral, im kleineren Theil der Fälle alkalisch, niemals sauer. Farbe und Consistenz, vor allem aber die grössere oder geringere Trübung der ausströmenden Galle gestattet absolut keinen Schluss auf deren etwaigen Bakteriengehalt, was wir Létienne gegenüber besonders betonen möchten.

Indem wir uns nunmehr zur Wiedergabe der bei unseren Untersuchungen erhobenen Befunde wenden, bemerken wir, dass wir im Ganzen den Inhalt von 128 der Leiche entnommenen Gallenblasen und 2 durch Operation gewonnene Gallen zu prüfen Gelegenheit hatten.



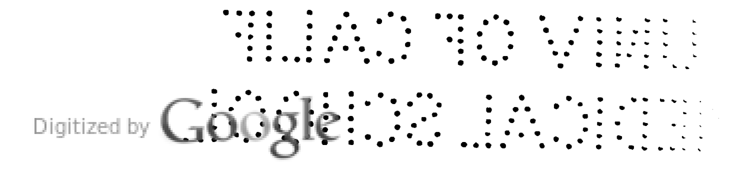
Dabei fanden wir die Galle steril in 105 Fällen, nicht steril in 25 Fällen. Wir verzichten darauf, die genauen anatomischen Diagnosen der Fälle, in denen die Galle steril gefunden wurde, im Einzelnen wiederzugeben, und wollen nur bemerken, dass es sich 35 Mal um acute Infectionskrankheiten, 36 Mal um Tuberculose handelte, während wir es in den anderen Fällen mit malignen Geschwülsten, Herz-, Nieren-, Lungen- und Gehirnkrankheiten zu thun hatten. Gallenblasen von sonst gesunden, im Anschluss an traumatische Einwirkungen verstorbenen Personen standen uns nicht zur Verfügung. Es drängte sich naturgemäss die Frage auf, ob diejenigen Fälle, in welchen die Galle nicht steril gefunden wurde, irgend eine Erklärung für dieses die Ausnahme bildende Ereigniss zuliessen. Dabei lag es nahe, den Zeitraum dafür verantwortlich zu machen, welcher nach dem Tode des Individuums bis zur Entnahme der Galle aus der Leiche verstrischen war. Ueber die dabei festgestellten Thatsachen giebt die folgende Tabelle Aufschluss.

Tabelle I.

Zeit.

Untersuch. Std. nach dem Tode	steril	nicht steril	Procentualisch ungefähr steril	Procentualisch ungefähr nicht steril	
1—5	1	1	50 Proc.	50 Proc.	2 durch Operation gewonnene Gallen.
5—10	5	0	100 „		
10—15	14	4	72 „	28 „	
15—20	23	1	96 „	4 „	
20—25	12	7	58 „	42 „	
25—30	16	6	62 „	38 „	
30—35	10	5	66 „	33 „	
35—40	3	2	60 „	40 „	

Dass diesem Factor ein irgendwie nennenswerther Einfluss auf den etwaigen Keimgehalt der Galle nicht zukommt, ergiebt sich unter Anderem aus dem Umstande, dass unter den 15 bis 20 Stunden p. m. entnommenen Gallenblasen sich ein grösserer Procentsatz steriler Gallen befindet, als unter den schon nach 10 bis 15 Stunden untersuchten Gallen. Und ganz ähnlich liegen die Verhältnisse bei Betrachtung der übrigen Columnen dieser Tabelle. Ob bei später als 40 Stunden nach dem Tode entnommenen Leichengallen die Zahl der nicht sterilen Gallen überwiegt, mag hier unentschieden bleiben. Zur Lösung von Fragen, wie der vorliegenden, wird es sich ja immer empfehlen, so frische Objecte als möglich zur Untersuchung zu verwenden, und es erscheint daher praktisch als belanglos, wenn festgestellt werden sollte, das ältere Leichengallen häufiger nicht steril angetroffen werden sollten.



In einer II. Tabelle bringen wir eine Zusammenstellung über die in unseren Fällen befindlichen acuten Infectionskrankheiten und die dabei festgestellten Verhältnisse der Galle.

Tabelle II.

Acute Infectionskrankheiten.

	Zahl der untersuchten Fälle	steril	nicht steril	
Pneumonia crouposa	19	15	2	1 Mal Streptococcus pyogenes, 1 Mal B. coli (30 Std. p. m. Unters.).
Diphtherie	3	3	0	
Sepsis	3	2	1	Streptococcus pyogenes.
Erysipelas	3	3	0	
Scalartina	1	1	0	
Typhus	1	0	1	Typhusbacillen.
Endocardit. recens	3	3	—	
Thoraxphlegmone	1	1	—	
Tonsillit. necrotica	1	1	—	

Diese Tabelle ergiebt das interessante Resultat, dass das Bestehen nicht jeder Infectionskrankheit dazu beiträgt, die Galle zum Aufenthaltsort für die der betreffenden Krankheit zu Grunde liegenden specifischen Bakterien zu machen; oder anders ausgedrückt, dass die Gallenblase bezw. die Leber nicht als Ausscheidungsorgan für in der Säftemasse vorhandene Krankheitserreger anzusehen ist, und damit etwa eine Funktion übernimmt, wie sie den Nieren bei einer grösseren Reihe von acuten Infectionskrankheiten zukommt. Eine Ausnahme hiervon scheinen nur diejenigen Infectionskrankheiten zu machen, bei denen sich der eigentliche und wesentliche Krankheitsprocess im Darmtractus abspielt, wie bei Cholera und Typhus abdominalis, bei denen, wie schon Eingangs erwähnt, in einem grossen Procentsatz sich sowohl Koch'sche Vibrionen als auch Typhusbacillen, die letzteren sogar viele Monate nach Ablauf der Grundkrankheit, nachweisen liessen.

In dem einzigen während der Zeit unserer Untersuchung zur Obduction gekommenen Typhus zeichnete sich die Galle durch einen ausserordentlichen Reichthum von Typhusbacillen aus, indem die Aussaat einer einzigen Oese eine Cultur von etwa 120 Colonieen ergab.

Indess konnte der eine von uns in früherer Zeit, als der Typhus eine noch häufigere Erkrankung in Hamburg darstellte, als dieses jetzt der Fall ist, die nahezu regelmässige Anwesenheit des Typhusbacillus in der Gallenblase in allen Stadien der Erkrankung culturell erhärten.



Ein ganz entgegengesetztes Verfahren zeigten die Todesfälle an Pneumonia fibrinosa; hier gelang es uns nicht ein einziges Mal, den Diplococcus lanceolatus in der Galle aufzufinden. Ob in dem einzigen Falle von Pneumonie, in welchem die Galle Streptokokken enthielt, sich solche neben dem D. lanceolatus auch in dem Exsudat der Lunge vorgefunden haben, muss unentschieden bleiben, da wir Untersuchungen von dem pneumonischen Exsudat nicht angestellt haben.

Eine III. Tabelle endlich soll über das Ergebniss der bakteriologischen Untersuchung derjenigen Fälle orientiren, in welchen es sich um organische Erkrankungen der Leber oder Steinbildung in der Gallenblase gehandelt hat. Es ist bemerkenswerth, dass in 7 Fällen von Cirrhosis hepatis die Galle nicht ein einziges Mal Bakterien enthielt.

Tabelle III.

	Zahl der Fälle	steril	nicht steril
Cirrhosis hepatis	7	7	0
Cholelithiasis	16	5	11 [1]

[1] 5 Mal Bact. coli, 1 Mal Diplococcus lanceolatus, 2 Mal Streptococcus pyogenes. In den anderen Fällen handelte es sich meist um unbewegliche Stäbchen (1 Mal Kokken), die nicht näher bestimmt wurden. Mischcultur nur 1 Mal (Streptokokken und unbewegliche Stäbchen).

Am interessantesten gestaltet sich aber jedenfalls der Befund bei Cholelithiasis. Es handelte sich um die verschiedensten Arten von Steinbildungen, vom einfachen Gallengries bis zur totalen Ausfüllung der Gallenblase durch Massen von facettirten Concrementen, von denen dieselbe einmal 211 beherbergte. Gleich anderen Autoren wiesen auch wir in der Mehrzahl der Fälle Bact. coli nach, 3 Mal D. streptococcus pyogenes, 1 Mal Diploc. lanceolatus, während es sich in den übrigen Fällen um nicht näher bestimmte Keime (meist um unbewegliche Stäbchen) handelte, die wahrscheinlich aus dem Darme stammten. Nur ein einziges Mal bei all' unseren Untersuchungen fanden wir culturell mehr als eine Bakterienart in der Gallenblase, und zwar in dem oben erwähnten Falle, in welchem die Gallenblase 211 Steine enthielt. Die Cultur wies die gleichzeitige Anwesenheit von Streptokokken und unbeweglichen Stäbchen nach.

Ein grosses Contingent bakterienhaltiger Gallen ergaben ferner solche Fälle, bei denen in der Bauchhöhle acute Eiterungen oder spontan oder post operationem entzündliche Processe auftraten. Unter 7 zur Untersuchung gelangten Fällen von eitriger Peritonitis erwies sich der Inhalt



der Gallenblase nur 3 Mal steril, während 4 Mal der Nachweis von Bakterien gelang. Dabei enthielt die Galle 1 Mal Streptokokken in Reincultur.

Was die nach Bauchoperationen verstorbenen Individuen anlangt, so war bei 5 derselben die Galle keimfrei, während sie in 3 derartigen Fällen bakterienhaltig war, und zwar fanden wir 1 Mal den Streptococc. pyogenes, 1 Mal den Bac. pyocyaneus und 1 Mal das Bact. coli.

Eine besondere Besprechung verdienen die bakteriologischen Befunde des Gallenblaseninhaltes der an Tuberculose zu Grunde gegangenen Personen. Wir untersuchten im Ganzen 36 hierher gehörige Fälle und stellten durch das Culturverfahren fest, dass die Galle 34 Mal steril war, während sie 3 Mal Keime enthielt (2 Mal Bact. coli, 2 Mal unbewegliche, nicht näher bestimmte Stäbchen). 11 von den 31 steril befundenen Gallen benutzten wir zu intraperitonealen Uebertragungsversuchen auf Meerschweinchen, denen durchnittlich 1 ccm der betreffenden Galle injicirt wurde. 5 der injicirten Thiere boten, wie durch Sectionsbefund, histologische Untersuchung der Organe und Färbung der Tuberkelbacillen in denselben, festgestellt wurde, hochgradige tuberculöse Veränderungen des Peritoneums, der Milz und Leber, während in den Lungen nur vereinzelte, frische tuberculöse Herde vorhanden waren. Der Tod der Thiere erfolgte spontan unter hochgradiger Abmagerung 5 bis $7^1/_2$ Wochen nach der Infection. Andere wurden durch Nackenschlag getödtet und bei der Section ausgedehnte tuberculöse Veränderungen an Netz, Milz, Leber- und Bauchfläche des Zwerchfelles constatirt. Nach der Art des Befundes, wobei die schwersten Alterationen an den Organen der Bauchhöhle festgestellt wurden, während die Lungen entweder völlig frei von tuberculösen Herden waren oder solche nur in ganz frischen Stadien aufwiesen, können Zweifel an einen causalen Zusammenhang zwischen intraperitonealer Injection der Galle und dem Ausbruch der tuberculösen Erkrankung nicht bestehen.

Die zum Thierversuch verwendete Galle entstammte 2 Mal Fällen von Miliartuberculose, 1 Mal einer Pneumonia caseosa, 1 Mal einer Peribronchitis tuberculosa, 1 Mal einer progressiven Tubercul. pulmon. et intestini.

Die zu den betreffenden Fällen gehörigen Lebern boten keinerlei makroskopisch erkennbare Veränderungen, eine mikroskopische Durchmusterung derselben haben wir freilich unterlassen und es muss deshalb unentschieden bleiben, ob sie nicht doch der Sitz von miliaren Tuberkeln gewesen sind, welche sich ja, wie auch die erfahrensten Pathologen zugeben, oft genug der Beobachtung mit blossem Auge entziehen. In den Fällen von Miliartuberculose liessen sich bereits makroskopisch Tuberkel in den Lebern erkennen.



Nichts desto weniger war der lediglich durch den Thierversuch erbrachte Nachweis der Anwesenheit von Tuberkelbacillen in der Galle ein überraschender und muss, soweit wir die Litteratur kennen, als neu bezeichnet werden. Ueber die Provenienz der Tuberkelbacillen in diesen Fällen wird man füglich nicht zweifelhaft sein; eine Einwanderung derselben aus dem Darm muss ohne Weiteres ausgeschlossen werden. An eine solche hätte man vielleicht denken können, wenn im Duodenum Geschwüre localisirt gewesen wären; das traf indess in keinem unserer Fälle zu und mit Ausnahme eines Falles war der Darm überhaupt geschwürsfrei. Somit bleibt nur die Annahme übrig, dass die Tuberkelbacillen aus der Leber stammen und von da in die Gallenblasse eingeschwemmt wurden und sich der Galle beimengten. Hier können sie sich anscheinend geraume Zeit aufhalten, ohne irgend welche anatomischen Alterationen an den Wandungen der Gallenblase zu erzeugen. Auf der anderen Seite wird man in Erwägung ziehen müssen, dass die bacillenhaltige, in den Darm entleerte Galle im Stande ist, die Schleimhaut des letzteren zu inficiren und dem Entstehen von Darmgeschwüren Vorschub zu leisten. Ueber die Häufigkeit, mit welcher sich dieses Ereigniss vollzieht, können erst fortgesetzte Untersuchungen Aufschluss geben. Jedenfalls wird man aber in Fällen, welche die Kliniker als sogenannte trockene Phthise zu bezeichnen pflegen, Formen, in denen infolge geringen Lungengewebszerfalles und geringer Cavernenbildung ausserordentlich wenig Sputum producirt wird, und bei denen deshalb zur Erklärung der Genese etwa vorhandener tuberculöser Darmgeschwüre auf verschlucktes Sputum nicht recurrirt werden kann, berechtigt sein, an eine Invasion der Bacillen in den Darm von den Gallenwegen aus zu denken.

Wenn wir am Ende dieses Abschnittes noch einmal die bisherigen Ergebnisse zusammenfassen, so dürfen wir als festgestellt ansehen, dass unter 130 Gallen nur 25 als nicht steril gefunden wurden; das absolut grösste Contingent kommt mit 12 Fällen auf Cholelithiasis, 4 beziehen sich auf acute Infectionskrankheiten, 4 auf Peritonitis, 3 gehören Bauchoperationen an, für 2 ist es uns nicht gelungen, bestimmte ursächliche Momente verantwortlich zu machen.

Zu diesen 25 Fällen gesellen sich nun noch jene 5, in welchen wir durch den Thierversuch die Anwesenheit von Tuberkelbacillen in der Galle nachgewiesen haben. Die letzterwähnte Thatsache nöthigt dazu, bei der Beurtheilung des Keimgehaltes von Gallen Tuberculöser sich niemals auf das Culturverfahren allein zu verlassen, sondern regelmässig den Thierversuch heranzuziehen und durch intraperitoneale Uebertragung der Galle auf Meerschweinchen die Gegenwart oder das Fehlen von Tuberkelbacillen zu ergründen. Auf der anderen Seite legt der mitgetheilte Befund den

Chirurgen die Verpflichtung auf, bei etwaigen Operationen an der Gallenblase tuberculöser Individuen mit peinlicher Sorgfalt das Ausfliessen von Galle in den Peritonealraum wegen der damit verbundenen specifischen Infectionsgefahr zu verhüten.

Die Gesammtheit unserer Resultate steht, um das hier erneut hervorzuheben, in schroffem Gegensatz zu den durch Létienne angegebenen Befunden, aus welchen, wenn sie richtig wären, hätte gefolgert werden müssen, dass die menschliche Galle in mehr als 40% aller Fälle der Tummelplatz von verschiedenen Arten von Bakterien wäre. Wir selbst haben dem gegenüber festgestellt, dass die Galle nur unter ganz bestimmten, meist erklärbaren Verhältnissen bakterienhaltig ist und müssen zu unserem Bedauern erklären, das Létienne nur durch Ausserachtlassung der für eine aseptische Entnahme der Galle aus der Gallenblase der Leiche erforderlichen Maassregeln zu seinen als fehlerhaft aufzufassenden und deshalb keine Gültigkeit für die menschliche Pathologie besitzenden Ergebnissen gelangt sein dürfte.

Galle als Nährboden.

Nachdem die bisher mitgetheilten Beobachtungen zu einer Orientirung darüber gedient hatten, ob die menschliche Galle und unter welchen Bedingungen sie Bakterien enthält, erschien es weiterhin geboten, systematische Untersuchungen darüber anzustellen, ob die Galle auch für alle, speciell für die für den Menschen pathogenen Bakterien einen geeigneten Nährboden abgiebt. Gerade die Thatsache, dass Typhusbacillen selbst Monate lang in der Galle leben können, musste dazu auffordern, der Beantwortung dieser Frage besondere Aufmerksamkeit zuzuwenden.

Corrado (14) scheint der Erste gewesen zu sein, der in reiner Galle Bakterien zu züchten versuchte. Er will gefunden haben, dass Wachsthum in (Thier-) Galle indifferent für Typhus- und Pneumoniebacillen, fördernd für Rotzbacillen, hemmend für Milzbrand und Bakterien der Büffelseuche sei, dass die Virulenz nur bei Milzbrand abgeschwächt würde. Falck (16) brachte in sterile Galle Tuberkel- und Milzbrandbacillen und konnte durch Thierversuche keine Abschwächung derselben konstatiren.

Leubuscher (17), der die normale frische Galle von Thieren stets steril fand, züchtete in Schweine- und Rindergallen, 1 Mal in menschlicher Galle aus einer Gallenfistel Milzbrand-, Typhus-, Cholerabacillen, Finkler-Prior, Proteus vulgaris, Bact. butyricus und Hefe, wodurch er feststellte, dass Galle meist ein guter Nährboden für Bakterien sei.

Mosse (18), aus dessen Arbeit uns hier nur seine Versuche von Bakterienzüchtung (Bact. coli, Diphtheriebacillen, Fäces) auf künstlich mit



Galle versetzten Nährböden interessiren, behauptet, dass die letzteren einen deutlich entwickelungshemmenden Einfluss der Galle erkennen liessen.

Babes (19) sagt in einer vor Kurzem erschienenen Arbeit: „Es wurde beobachtet, dass z. B. der Typhusbacillus, besonders der Colibacillus in der Leber und Galle einen günstigen Nährboden findet. Diese Bakterien des Intestinaltractus, welche, um sich im Organismus zu verbreiten, durch die Leber durchwandern, werden durch dieses Organ nicht nur nicht geschädigt, sondern begünstigt, da es zu ihrer Verbreitung beiträgt. Andererseits giebt es andere Mikroben, wie die Pneumokokken, für welche die Leber und insbesondere die Galle einen ungünstigen Nährboden darstellt."

Wir stellten unsere Versuche derart an, dass wir auf 5 bis 10 ccm steriler, in sterile Reagensröhrchen gefüllter Galle je eine Oese von den betreffenden Bakterien impften, darauf wurden die Röhrchen 24 Stunden im Brutschrank bei 36° gehalten und regelmässig nach 1 Tage und später, um die Lebensdauer der eingeimpften Bakterien zu prüfen, in bestimmten Abständen auf Glycerinagarplatten abgeimpft.

Bei Typhus- und Diphteriebacillen combinirten wir mit dem Culturverfahren auch Thierversuche.

Wir haben uns ausschliesslich auf für den Menschen pathogene Bakterien beschränkt und zu den in Rede stehenden Experimenten ausser Typhus-, Coli-, Diphteriebacillen, Streptokokken, Staphylococc. pyogen. aur., Vibrio cholerae den Bac. pyocyaneus und Diplococcus lanceolatus herangezogen. Dabei hat sich herausgestellt, dass die menschliche Galle für Typhus- und Colibacillen, Choleravibrionen sowie Staphylococc. pyogen. aur. und Bac. pyocyaneus einen guten Nährboden darstellt. Diphteriebacillen und Streptokokken entwickeln sich in reiner Galle nur mässig, während dieselbe für den Diplococc. lanceolat. ein ganz ungeeignetes Nährmedium abgiebt.

Im Einzelnen gestalten sich die uns hier interessirenden Ergebnisse für die betreffenden Bakterien wie folgt:

1. Typhusbacillen übertrugen wir in 17 Gallen und erzielten in allen 17 Fällen Wachsthum.

2. Bact. coli wurde auf 11 verschiedene Gallen geimpft. In 4 untersuchten Fällen war es noch nach 42 Tagen lebensfähig.

3. Staphylokokken, die in 35 Gallen geimpft wurden, erhielten sich nach 20 Tagen noch sehr gut, in 2 untersuchten Fällen sogar 40 Tage lang. Bemerkenswerth ist hierbei, dass in 2 Gallen Staphylokokken sich reichlich entwickelten, während in denselben Gallen Streptokokken absolut nicht wuchsen.

4. Streptokokken brachten wir in 34 Gallen; in 14 Fällen erzielten wir schon nach 24 Stunden kein Wachsthum, die anderen 20 erhielten ihre Lebensfähigkeit Tage lang, in einem Falle sogar 12 Tage.

5. Mit Choleravibrionen stellten wir nur 6 Versuche an; die Mikroben wuchsen sehr gut in Galle und waren in 4 Fällen noch nach 20 Tagen lebensfähig.

6. Diphtheriebacillen übertrugen wir in 15 Gallen; 5 Mal entwickelten sich überhaupt keine Colonieen, in den übrigen 10 waren die Bakterien nach längstens 9 Tagen abgestorben.

7. Den Bacillus pyocyaneus, den wir einmal in einer Gallenblase nachweisen konnten, impften wir in 8 Gallen; in allen entwickelte er sich üppig und war in 6 Fällen noch nach 20 Tagen lebensfähig.

8. Den Diplococcus lanceolatus übertrugen wir auf 8 Gallen und nur einmal, als wir sehr viel Keime in die Galle gebracht hatten, erhielten wir beim Ausstrich einer Oese nach 24 Stunden noch geringes Wachsthum. Nach 2 Tagen waren alle Keime bereits abgestorben und in den übrigen 7 Fällen hatte schon ein 24 stündiger Aufenthalt in Galle zur Vernichtung sämtlicher überimpfter Keime ausgereicht.

Diejenigen Bakterienarten, welche wie Typhus- und Colibacillen oder auch Staphylococc. pyog. aur. durch tage- und wochenlanges Wachsthum in Galle in ihren biologischen Eigenschaften in keiner Weise beeinträchtigt waren, bringen in dieser weder eine Aenderung der Reaction hervor, noch gehen anscheinend anderweitig gröbere chemische Umsetzungen in der Galle vor sich; die Farbe änderte sich meist nur gering.

Trotzdem glaubten wir der Frage näher treten zu müssen, ob nicht durch Fortzüchtung dieser Bakterien in Galle vielleicht eine Aenderung in der Virulenz veranlasst würde und zogen deshalb den Thierversuch als Auskunftsmittel heran. Wir beschränkten die Experimente auf Typhus- und Diphtheriebacillen und es ergab sich dabei das überraschende Resultat, dass die intraperitoneale Einverleibung von 0.1, 0·15, bezw. 0·3 ccm 24 stündiger Typhusbacillen, in Galle gewachsen, auf 300 grm schwere Meerschweinchen die Thiere schneller tödteten, als die gleichen Quantitäten von 24 stündiger Typhusbouilloncultur.

Ob der übereinstimmende Ausfall der Versuche im Sinne einer Virulenzsteigerung der Typhusbacillen zu deuten ist, soll unentschieden bleiben; um darüber Gewissheit zu erlangen, hätte es einer viel grösseren Zahl und Variirung der Versuche bedurft. So viel darf aber mit Sicherheit aus unseren Experimenten geschlossen werden, dass von einer Abnahme der Virulenz der Typhusbacillen durch 24 stündiges Züchten in Galle nicht die Rede ist; und mit der Feststellung dieser Thatsache haben wir uns bis jetzt begnügt.

Mit 12 bis 16 Tage alten Typhusculturen in Galle gelang es überhaupt nicht mehr, obwohl die Plattenculturen, die Lebensfähigkeit der Bacillen voll bestätigen, Meerschweinchen durch intraperitoneale Einver-



leibung von 0.1 ccm zu tödten. Wir haben indess aus Mangel an geeigneten Versuchsthieren von einer weiteren Verfolgung dieser Versuche und der Lösung der sich an dieselben knüpfenden Fragen für's erste Abstand genommen und behalten uns vor, auf dieselben bei geeigneter Gelegenheit zurückzukommen.

Zu einem ganz ähnlichen Resultate führten die mit Diphtheriebacillen angestellten Uebertragungsversuche. Auch hier gingen die mit 17 stündiger Diphtheriebacillencultur in Galle geimpften Meerschweinchen eher zu Grunde, als die Controlthiere, welche mit Diphtheriebacillenbouilloncultur inficirt waren. Auch hier hat sich keine zu Gunsten einer Virulenzabschwächung der Diphtheriebacillen, durch Züchtung in Galle sprechende Thatsache feststellen lassen.

Nachdem wir bei den bisherigen Versuchen immer nur geringe Quantitäten von Galle in den Thierkörper eingebracht hatten, erschien es geboten, weiterhin der Frage näher zu treten, ob auch grössere in den Bauchraum der Thiere injicirte Gallenmengen irgend welche schädlichen Wirkungen zu entfalten vermögen.

Das Austreten von Galle in den Bauchraum in Folge von Rupturen der Gallenblase durch Traumen gehört zu den Seltenheiten: Langenbuch (12) hat einige derartige Fälle zusammengestellt; über eine interessante hierher gehörige Beobachtung berichtet auch Ratjen (13). Jedenfalls erschien uns die Frage einer experimentellen Beleuchtung werth.

Es war das um so wichtiger, als wir bislang immer nur mit künstlich inficirten Gallen gearbeitet hatten und somit eine Entscheidung darüber, ob Galle als solche den Thierkörper zu schädigen vermag, nicht gefällt werden konnte. Wir gingen dabei in zweierlei Weise vor: Einmal injicirten wir Meerschweinchen mit einem Durchschnittsgewicht von 300 grm menschliche, bei unseren Untersuchungen als steril gefundene Galle in Quantitäten von 1 bis 4 und in einem Falle sogar von 6 ccm; nur das so behandelte Thier bekam sofort nach der Einverleibung Krämpfe, wankte hin und her, erholte sich aber in kurzer Zeit und blieb dann dauernd ohne Schädigung seiner Gesundheit am Leben; in den anderen 24 Versuchen zeigten die Thiere niemals auch nur vorübergehend eine Störung ihres Befindens, wie wir durch Temperaturmessung und Wägung feststellten. Ausser Meerschweinchen injicirten wir sterile menschliche Galle auch 2 Hunden; der eine erhielt an 2 auf einander folgenden Tage 4 bezw. 4·5 ccm, der andere in einer Sitzung 6 ccm Galle intraperitoneal, ohne dass ausser einer geringen Temperatursteigerung 1 Stunde nach der Injection irgend welche Schädigung bei den etwas mehr als 5 kg schweren Thieren beobachtet wurde.



Der zweite Versuchsmodus bestand darin, dass wir die Wirkung von Galle aus der Gallenblase des betreffenden Thieres beobachteten. Zu diesem Zwecke wurden die Thiere (5 Meerschweinchen und 3 Kaninchen) laparotomirt, der Fundus der Gallenblase mittels Scheerenschnittes eröffnet, so dass wir uns von dem momentan in den Bauchraum erfolgenden Herausströmen der Galle überzeugten, worauf die Bauchwunde durch 3fache Nähte geschlossen wurde. Einen Theil der Operationen hatte der Secundärarzt der chirurgischen Abteilung, Hr. Dr. Sudeck, auszuführen die Freundlichkeit. Die Thiere überstanden in allen denjenigen Fällen, wo, wie bei den durch Hrn. Sudeck gemachten Laparotomieen, streng aseptisch verfahren wurde, den Eingriff anstandslos und blieben unter stetiger Zunahme ihres Gewichtes am Leben. Wurden sie nach 2 bis 5 Wochen getödtet, so ergab die Section, dass die Gallenblase partiell obliterirt und mit der vorderen Bauchwand bezw. benachbartem Netz oder mit Dünndarmschlingen adhärent war. Es hatten sich also nur um die Operationsstelle herum, wie das erfahrungsgemäss bei dem Gros aller Laparotomieen zutrifft, entzündliche Veränderungen entwickelt, welche in der Bildung fester Adhäsionen ihren Ausdruck fanden. Allgemein peritonitische Processe hat der Austritt der Galle aus der traumatisch eröffneten Gallenblase für das Thier nicht zur Folge gehabt. War bei der Operation nicht streng aseptisch vorgegangen oder lösten sich die angelegten Nähte, dann kam es zu diffuser eitriger Peritonitis oder abgesackter Abscessbildung und in den Exsudaten liessen sich dann massenhaft Bakterien mikroskopisch und culturell nachweisen.

Es bestätigen demnach unsere vorstehend mitgetheilten Versuche die Ansicht Quincke's, welcher sagt:

„Neuere Erfahrungen zeigen, dass die in der Norm sterile Galle, wenn sie wirklich rein ist, nur mässig entzündungserregend wirkt und dass überall da, wo letzteres in höherem Grade der Fall ist, wahrscheinlich anderweitige Beimengungen, Entzündungsprodukte der Schleimhaut, anderer Eiter oder Mikroben die Hauptrolle spielen.“



Litteratur.

1. Naunyn, *Klinik der Cholelithiasis.* 1892.

2. Gilbert und Girode, Contribution à l'étude bactériol. des voies biliair. Ref. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1891. Bd. IX. S. 413.

3. Létienne, Recherches bactériolog. sur la bile humaine. *Arch. de médicine experiment.* 1891. T. III. p. 761.

4. Ferraresi u. Guarnieri. Ref. Baumgarten's *Jahresbericht.* 1887. S. 159.

5. Chiari, Typhusbacillen in der Gallenblase. *Zeitschrift für Heilkunde.* Bd. XV. S. 199.

6. Flexner. Ref. Baumgarten's *Jahresbericht.* 1895.

7. Gilbert u. Fournier, Du rôle des microbes dans le genèse des calculs biliaires. *La semaine médicale.* 1896.

8. Gilbert u. Girode, Contribution à l'étude bactériolog. des voies biliaires. Ref. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1891. Bd. IX. S. 413.

9. Quénu, Infection biliaire à colibacille. Ref. *Ebenda.* 1897. Bd. XXI. S. 886.

10. Netter u. Martha, *Arch. de physiolog.* 1886. p. 7. Ref. Baumgarten's *Jahresbericht.* 1898.

11. Orth, *Lehrbuch der spec. pathol. Anatomie.* S. 945.

12. Langenbuch, *Deutsche Chirurgie.* 1894. 45. Liefg.

13. Ratjen, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1896.

14. Corrado, Sul passagio dei germi patogeni nella bile e nel contenuto enterico e sull azione che ne risultano. Ref. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1892.

15. Quincke, Erkrankungen der Leber. Nothnagel's *Specielle Pathologie u. Therapie.* Bd. XVIII. S. 176.

16. Falck, *Archiv für pathol. Anatomie u. Physiologie.* Bd. XCIII. S. 2.

17. Leubuscher, Einfluss der Verdauungssäfte auf Bakterien. *Zeitschrift für klin. Medicin.* 1890. Bd. XVII.

18. Mosse, Kommen der Galle fäulnisswidrige u. antibakt. Eigenschaften zu? *Zeitschrift für klin. Medicin.* Bd. XXXVI. S. 527.

19. Babes, Bemerkungen über das Verhalten gewisser Organe gegenüber specifischen Infectionen. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1899. Nr. 17. S. 362.

20. Gilbert, *Société de biologie.* 1890.

21. Gilbert u. Girode, *Ebenda.* 1890, 1891, 1892.

22. Dupré, *Archive général de médecine.* 1891. T. II. p. 246.

23. Gilbert u. Dominici, *Société de biologie.* 1893, 1894.

20—23 citirt bei Quincke in Nothnagel's *Sammelwerk.*



Ueber Gelatineculturen im Brütschrank.

Von

Oberstabsarzt Dr. **Bliesener**
in Cassel.

Die Gelatinecultur von Bakterien bei Zimmerwärme hat wohl Manchem nicht genügt, da die Zimmerwärme keine beständige ist, wie die Brutwärme in einem gut arbeitenden Brütschrank. Während die Wärme in einem solchen auf nahezu sich gleichbleibender Höhe gehalten wird, so dass die Abweichungen bei elektrischer Regulirung nur Theile eines Zehntel Grades, bei Regulirung durch einen Thermoregulator mit Flüssigkeiten von niederem Siedepunkt zwar grösser sind, 3 bis 4 Zehntel Grade aber nur selten überschreiten und diese Schwankungen fast ausschliesslich von Schwankungen des Barometerstandes abhängig sind, ist die Zimmerwärme sehr grossen Schwankungen, im Winter bis zu mehr als 10° C. ausgesetzt. Der Zimmerofen wird des Tages geheizt, Nachts ist er erloschen und die Temperatur sinkt manchmal so weit, dass bei ihr von einem Wachsthum der Bakterien zeitweise nicht mehr die Rede sein kann. Die Folge ist, dass sich die Erzielung eines Ergebnisses unverhältnissmässig lange hinzieht, ja dass manche Bakterien überhaupt nicht, oder nur schlecht zur Entwickelung kommen, dass sie von anderen anspruchsloseren Keimen überwuchert werden u. s. w. Um diesen Schwierigkeiten aus dem Wege zu gehen, suchte ich nach einer Culturmethode, die eine Cultur im Brütschrank bei constanter mittlerer Temperatur, etwa 27 bis 30° C. gestattete; ich wurde hierbei noch von dem Bestreben geleitet, die Gelatineplattencultur, die vor der Agarplattencultur eine ganze Reihe von Vortheilen hat, zu verwenden. Gelang es mir z. B. einen Brütschrank Sommer und Winter constant auf 27 bis 30° C. ein-

zustellen, und eine Gelatine zu verwenden, die erst über 30° C. flüssig wird, so konnte ich nahezu alle bakteriologischen Untersuchungen, die ich sonst bei Zimmertemperatur oder allenfalls bei 21 bis 23° C. in einem wenig constanten Brütschrank vornehmen musste, nunmehr bei höherer constanter Temperatur, also schneller und zuverlässiger bewerkstelligen. Ich ersetzte deshalb das Aether-Alkohol-Gemisch, mit dem man in der Regel den Thermoregulator für niedrig siedende Flüssigkeiten beschickt, durch einen anderen Körper und fand hierzu den Aethylaldehyd vorzugsweise geeignet. Aethylaldehyd siedet in reinem Zustande bei 21° C. Der mir zugängliche, von Merk-Darmstadt bezogen, hatte einen Siedepunkt von 23° C. Setzt man eine geringe Menge Alkohol zu, so wird, wie bekannt, der Siedepunkt höher. Man kann sich die Menge des zuzusetzenden Alkohols leicht ausrechnen; diese Rechnung stimmt allerdings nicht ganz genau, weil zwischen Aldehyd und Alkohol eine Condensation stattfindet, ebenso wie zwischen Alkohol und Wasser, sie ist für den praktischen Bedarf aber immerhin genau genug, um gute Ergebnisse zu liefern. Nimmt man den Siedepunkt des Aldehyds zu 21° C., den des absoluten Alkohols zu 78° und will man ein Gemisch mit einem Siedepunkt von 27° C. herstellen, so benutzt man die Formel:

$$10 \cdot 21 + 78x = (10 + x)\,27$$
$$x = 1{,}17.$$

Man muss also zu 10 Gewichtstheilen Aldehyd 1·17 Gewichtstheile Alkohol zusetzen, um einen Siedepunkt von 27° zu erzielen. Will man den Siedepunkt auf 26° stellen, so genügen auf 10 Theile Aldehyd 0·96 oder rund 1 Theil Alkohol. Die genauere Regulirung ist dann Sache des Einstellens des Thermoregulators. Auf diese Weise habe ich mir einen Thermoregulator nach Lothar Meyer mit einem Gemisch von Aldehyd und Alkohol gefüllt, dessen Siedepunkt auf 26° C. steht. Durch Verschieben des Regulirrohres kann man mit dem so gefüllten Regulator die Wärme des Brütschrankes beliebig auf 27 bis 29° C. constant einstellen. Es ist hierbei aber etwas zu beachten. Bei den käuflichen Thermoregulatoren ist das Nothloch so weit, dass genügend Gas durch dasselbe hindurchströmt, um eine ziemlich grosse Nothflamme zu unterhalten. Diese Nothflamme ist bei den hier in Gebrauch befindlichen drei Thermoregulatoren 1 bis $1^1/_2$ cm hoch. Da die Koch'sche Sicherheitslampe, die ich ausschliesslich benutze, eine ziemlich breite Flamme giebt, so ist die durch das Nothloch gewährleistete Hitze eine immerhin noch ziemlich erhebliche. Dies verursacht bei einem Brütschrank, der auf 37° C. gehalten werden soll, keinen Schaden, weil die Nothflamme diese Temperatur im Schrank auch bei hoher Aussenwärme nicht unterhalten

kann; will man aber den Schrank auf 27° halten, so kommt es vor, dass durch eine zu grosse Nothflamme diese Temperatur überschritten wird. Von einem richtigen Einstellen des Brütschrankes ist dann keine Rede mehr. Deshalb muss das Nothloch vor dem Löthrohr soweit zugeschmolzen werden, dass die Nothflamme minimal ist und auch im heissesten Sommer die Temperatur des Brütschrankes nicht mehr auf 27° halten kann. Am besten schmilzt man sich das Nothloch selbst soweit zu, dass über dem Brenner nur ein blaues, kaum sichtbares Flämmchen von höchstens 6 ^{mm} Höhe stehen bleibt. Der aufgesetzte Glimmercylinder schützt es vor dem Erlöschen in Folge von Luftzug.

Der von mir benutzte Brütschrank ist aus Kupfer, die Innenwandung besteht aus gewelltem Kupferblech. Er ist mit Asbest bekleidet, der Brütraum ist 40 ^{cm} hoch, 25 ^{cm} breit, 25 ^{cm} tief. Er ist mit einer einfachen Koch'schen Sicherheitslampe leicht auf 27° C. constant zu halten. Hat man elektrische Regulirung, so ist das Ganze natürlich viel bequemer, sicherer und genauer.

Die Schwankungen der Temperatur des von mir benutzten Brütschrankes waren fast ausschliesslich von den Schwankungen des Barometerstandes abhängig, entsprechend der Abhängigkeit des Siedepunktes des Alkohol-Aldehydgemisches vom Luftdruck. Bei derselben Einstellung des Brütschrankes war bei niedrigstem innerhalb acht Monaten hier beobachteten Barometerstand die Wärme 26·2, bei höchstem 27·8° C., wobei bemerkt werden muss, dass die Barometerschwankungen hier im Winter 1898/99 sehr erhebliche waren. Die Schwankungen der Wärme im Brütschranke beliefen sich also auf 1·6° C.; das ist aber wohl unvermeidlich; irgend welchen Nachtheil auf das Wachsthum der Bakterien haben sie nicht gehabt.

Nun fehlte noch eine geeignete Nährgelatine. Bekanntlich sinkt der Schmelzpunkt einer Nährgelatine mit dem längeren und wiederholten Erhitzen. Man muss deshalb darauf sehen, dass man die Nährgelatine bei der Herstellung möglichst kurze Zeit und möglichst selten der Siedetemperatur aussetzt, selbstverständlich, ohne dass die Keimfreiheit der Gelatine Schaden leidet. Ich habe folgendes Verfahren zweckmässig gefunden:

200 ^{grm} rohes, geschabtes Ochsenfleisch werden mit 350 ^{grm} Wasser übergossen, durchgeschüttelt und $^1/_2$ bis 1 Stunde in einer Kochflasche dem strömenden Dampf ausgesetzt. Hierauf lässt man die Flasche unter dem Strahle der Wasserleitung soweit abkühlen, dass das Fett geronnen ist und filtrirt durch ein Faltenfilter. Das Filtrat beträgt in der Regel 390 bis 400 ^{ccm}. Sind 400 ^{ccm} nicht erreicht, so wird mit Wasser soweit



aufgefüllt. Nun wird 1 Procent Pepton (4 grm), 0·5 Procent Kochsalz (2 grm) und 12 Procent Gelatine (48 grm) zugesetzt, die Gelatine in milder Wärme im Wasserbade (nicht über 50° C.) völlig gelöst und die Mischung durch Zusatz von Sodalösung schwach alkalisch gemacht. Darauf setzt man ein ganzes rohes Ei, nachdem man Eiweiss und Eigelb durch einander gemischt hat, zu, schüttelt kräftig um, so dass das Ei sich mit der Flüssigkeit völlig gemischt hat, und setzt die mit dem Wattepfropf verschlossene Flasche bei energisch strömendem Dampf in den Koch'schen Dampftopf. Sofort sinkt die Temperatur im Dampftopfe; man wartet ab, bis 95° C. wieder erreicht sind und lässt von diesem Moment ab die Gelatine 10 Minuten lang im strömenden Dampfe stehen. Das Eiweiss ist nun geronnen; zwischen den Flocken desselben sieht man die klare Nährgelatine. Hierauf wird der Inhalt der Kochflasche auf zwei mit Faltenfiltern versehene Trichter zu etwa gleichen Theilen vertheilt. Dies ist darum zweckmässig, weil die so zubereitete Gelatine nur langsam filtrirt und sie in einem Trichter wegen eintretender Erstarrung nur zum Theil durchlaufen würde. Von einem Heisswassertrichter sieht man am besten ab. Will man ihn verwenden, so darf seine Temperatur nicht über 50° C. steigen; es genügt, die zu filtrirende Gelatine in gewöhnlichen Trichtern im Winter in die Nähe eines geheizten Ofens zu stellen. Da das geronnene Eiweiss eine gewisse Menge Flüssigkeit bindet, so entspricht die Menge des Filtrates der ursprünglichen Flüssigkeitsmenge nicht. Der Verlust ist nicht erheblich; er übersteigt 5 Procent in der Regel nicht. Gerinnt die Gelatine, bevor sie ganz filtrirt ist, so stellt man sie zum ferneren Filtriren in den Dampftopf, dem man eine Wärme von etwa 50° C. giebt.

Nun werden die üblichen Proben auf Alkalescenz und Klarbleiben beim Erhitzen gemacht. Ich habe stets gefunden, dass die so zubereitete Gelatine völlig klar bleibt. Hierauf wird die Gelatine auf Reagensgläser gefüllt. Man thut gut, nicht weniger als 10 ccm in 1 Gläschen zu füllen. Am nächsten und zweitnächsten Tage werden die Gläschen zur discontinuirlichen Sterilisation in den kräftig strömenden Dampf des Koch'schen Dampftopfes gesetzt; man wartet ab, bis die Temperatur nach dem Einsetzen wieder 90° C. erreicht hat und lässt sie von diesem Augenblick an 10 Minuten lang im strömenden Dampfe stehen. Hierauf bringt man sie, indem man das Blechgefäss, welches sie enthält, in kaltes Wasser stellt, schnell zum Erstarren und hebt sie in einem warmen Zimmer auf.

Ich halte gerade diese schnelle Abkühlung für wichtig, weil die erhitzten Gläschen in dem Gefäss sehr lange heiss bleiben, und dadurch unnöthig lange einer höheren Temperatur ausgesetzt werden. Die so zu-

bereitete Gelatine hat ihren Schmelzpunkt bei etwa 27° C. Sie wird also im Ganzen höchstens 30 Minuten einer der Siedetemperatur sich annähernden Wärme ausgesetzt, und nur 2 Mal sterilisirt. Ich habe nur selten bemerkt, dass einzelne Gläschen nicht steril gewesen wären. Dieselben werden nachträglich ausgemerzt. Zusätze zur Gelatine, wie Traubenzucker u. s. w., macht man nach Belieben.

Eine solche Gelatine ist aber zu Culturen im Brütschrank von 27° C. noch nicht brauchbar. Der Schmelzpunkt der längere Zeit stehenden Gelatine rückt allmählich höher, zum Theil wegen der eintretenden Verdunstung und des dadurch höher werdenden Procentgehaltes an Gelatine, zum Theil wohl aus anderen Gründen. Bei allen meinen Versuchen hatte die nach oben beschriebener Art zubereitete Gelatine nach etwa 4 bis 6 Wochen einen Schmelzpunkt von mindestens 30°, vielfach von 31° C. erreicht. Hierbei war bemerkenswerth, dass eine 14procentige Gelatine durchaus keinen höheren Schmelzpunkt hatte, als eine 12procentige. Bei 10procentiger Gelatine wird ein Schmelzpunkt von 30° C. meist nicht erzielt.

Ich verwende deshalb zur Zeit nur noch 12procentige Gelatine, die zwei Monate gestanden und einen Schmelzpunkt von mindestens 30° C. erreicht hat. Dieselbe ist für Brutzwecke von 27 bis 29° C. völlig ausreichend. Natürlich muss man vor dem Gebrauch den Schmelzpunkt festgestellt haben, indem man die Gläschen 15 Minuten lang in ein auf dem entsprechenden Wärmegrad gehaltenes Wasserbad gestellt hat, wobei die Gelatine nicht erweichen darf. Zum Giessen von Platten wird die Gelatine im Wasserbad nicht über 40° C. verflüssigt. Die frisch gegossenen Platten lasse ich 1 Stunde bei Zimmertemperatur stehen; dann haben sie genügende Festigkeit, um der Brutwärme ausgesetzt zu werden.

Ich habe nun diese Methode bei allen möglichen bakteriologischen Untersuchungen angewendet; stets habe ich gefunden, dass durch die höhere Wärme eine wesentliche Beschleunigung des Wachsthums eintritt, so dass die Zeit, in welcher eine Arbeit beendet werden kann, wesentlich abgekürzt wird. Cholera- und Typhusculturen, Culturen der Eiterkokken brauchen nur etwa den dritten bis vierten Theil der Zeit, die sonst erforderlich ist. Hieraus ergiebt sich, was bei Cholera besonders wichtig, eine wesentliche Abkürzung der zur Diagnose erforderlichen Zeit.

Dasselbe ist bei Wasseruntersuchungen der Fall, wobei man aber durchaus nicht zu befürchten hat, dass in Folge der Verdünnung der Gelatine durch die Wasserprobe (1 ccm) eine Verflüssigung der Gelatine durch die Brutwärme von 27° stattfindet. Die Gelatine verträgt die Verdünnung durch die Wasserprobe ohne irgend welchen Schaden.



Man kann bei 27° Brutwärme aber auch Bakterien cultiviren, die man sonst einer höheren Brutwärme auszusetzen pflegt.

Wiederholt habe ich Diphtheriebacillen in Gelatine bei 27° cultivirt. Man verreibt ein Stückchen Diphtheriemembran in der verflüssigten Gelatine, stellt die üblichen Verdünnungen her, giesst Platten in Petrischalen und stellt sie in den Brütschrank. Nach 1 bis 2 Tagen sind die Diphtheriecolonieen soweit entwickelt, dass sie als solche kenntlich sind, eine sichere Diagnose gestatten und weiter bearbeitet werden können. Die Gelatine wird durch Diphtherieculturen nicht verflüssigt; das Wachsthum entspricht dem auf Agar. Es ist freilich nicht so üppig, wie auf schräg erstarrtem Hammel- oder Menschenblutserum, dem man nach Löffler'scher Vorschrift Traubenzucker zugesetzt hat.

Ich versuchte deshalb, mir eine Nährgelatine herzustellen, welche ein besseres Wachsthum der Diphtheriebacillen ermöglichte, indem ich zu der Nährgelatine Blutserum zusetzte. Eine grössere Menge Hammelblutserum, das im Eisschrank durch Absetzen gewonnen war, oder Ascitesflüssigkeit von Menschen, die in Folge von Herz- oder Nierenleiden an Ascites erkrankt waren, oder Hydrocelenflüssigkeit wurde eine halbe Stunde lang dem strömenden Dampf ausgesetzt. Nachdem es geronnen, wurde es mit dem Messer in kleine Theile zerschnitten und durch ein Stück Leinwand ausgepresst. Man erhält hierbei etwa halb so viel Flüssigkeit, als man vorher Serum hatte. Drei Theile der ausgepressten Flüssigkeit, Blutserumwasser, wurden mit 1 Theil schwach alkalischer Ochsenfleisch-Bouillon versetzt, der 1 Procent Pepton, 1 Procent Traubenzucker und 0·5 Procent Kochsalz zugesetzt waren. Zu dieser Menge wurden 12 Procent Gelatine zugesetzt, durch Sodalösung alkalische Reaktion hergestellt, und die Nährgelatine genau nach obiger Vorschrift angefertigt. Oder ich habe zu einer grösseren Menge Blutserumwasser 1 Procent Pepton, 12 Procent Gelatine zugesetzt, und hieraus nach obiger Vorschrift nun eine Nährgelatine angefertigt.

Einen Vortheil habe ich hierbei nicht gehabt, weder, wenn ich Gelatine aus Hammelblutserum, noch wenn ich solche aus Ascitesflüssigkeit von Menschen verwendete. Bei 27° C. trat, wie bei der Fleischwasserpepton-Nährgelatine mit hohem Schmelzpunkt zwar ein üppiges Wachsthum der Diphtheriebacillen ein, welches eine sichere Diagnose durch Auftreten von kolbigen Formen der Bacillen und die bekannte unterbrochene Färbung mit Löffler'scher alkalischer Methylenblaulösung gestattete; es war aber nicht wesentlich besser, als auf der mit Fleisch bereiteten Gelatine, und erreichte nicht die Culturen auf Hammelblutserum oder erstarrter Ascitesflüssigkeit vom Menschen.



Ich benutze den auf 27° C. eingestellten Brütschrank in Verbindung mit der Gelatine mit hohem Schmelzpunkt seit 8 Monaten täglich. Nie habe ich eine vorzeitige Verflüssigung der Gelatine beobachtet, dagegen oft gefunden, dass er nicht nur den Brütschrank von 37° C. in vielen Fällen ersetzen kann, sondern auch eine grosse Sicherheit und Schnelligkeit des Wachsthums von Gelatineculturen sichert, ohne dass man nöthig hätte, auf die sonstigen hervorragenden Eigenschaften, welche die Gelatineplatte der Agarplatte gegenüber unzweifelhaft hat — ich erwähne nur die Erleichterung der bakteriologischen Diagnose durch die Peptonisirungsfähigkeit vieler Bakterienarten auf der Gelatineplatte —, verzichten zu müssen.

Untersuchungen über den Keimgehalt des Grundwassers in der mittelrheinischen Ebene.

Von

Prof. **E. Pfuhl,**
Oberstabsarzt I. Classe in Berlin.

Meine Untersuchungen über den Keimgehalt des Grundwassers in der mittelrheinischen Ebene habe ich im Jahre 1895 mit Unterstützung des Strassburger Bürgermeisteramtes ausgeführt. Meine Ergebnisse dürften auch für andere von Interesse sein, weil in vielen Flussthälern ähnliche Boden- und Grundwasserverhältnisse vorhanden sind, wie in der mittelrheinischen Ebene, wo sich der Grundwasserstrom im diluvialen Kiesboden langsam thalabwärts bewegt. Zu meinen Untersuchungen wählte ich mir die Umgebung des städtischen Wasserwerkes aus, wo das Grundwasser sich ziemlich dicht unter der Oberfläche befand und im Frühjahr stellenweise sogar aus dem Boden hervortrat. Der Kiesboden bestand aus dicht an einander gelagerten grösseren und kleineren Kieseln, deren Zwischenräume mit Sand von verschiedener Korngrösse gefüllt waren. Das Porenvolum betrug 26,8 bis 30 Procent. Der Kiesboden war von einer mehr oder weniger starken alluvialen Schlick- oder Lehmschicht bedeckt. Die Grundwasserproben wurden vermittelst eingesenkter Röhrenbrunnen entnommen. Die Keime, die beim Einschlagen der Brunnen von oben nach unten mitgerissen worden waren, liessen sich durch die Desinfection der Röhrenbrunnen beseitigen. Hierzu benutzte ich die Fraenkel'sche[1] Methode der Brunnendesinfection; die Neisser'sche[2] Methode war mir damals noch nicht bekannt.

Die Röhrenbrunnen wurden gleich nach dem Einschlagen tüchtig abgepumpt. Dem ersten Pumpenwasser war Kies und Sand beigemischt.

---

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. VI.
[2] *Ebenda.* Bd. XX.



Sobald das Wasser klar geworden war, wurde eine Probe zur bakteriologischen Untersuchung entnommen, um zu erfahren, wie viel Keime das Brunnenwasser vor der Desinfection enthielt. Hierauf desinficirte ich den Brunnen mit einer 6 procentigen Lösung von Acid. carbolic. lique fact. nach der Fraenkel'schen Methode. Nach 24 stündigem Stehen wurde der Brunnen nochmals mit der Carbolsäurelösung ausgespült und dann gleich abgepumpt. Schon nach der Herausbeförderung von 50 bis 70 Litern war das Wasser, das fortlaufend mit Bromwasser auf seinen Carbolsäuregehalt untersucht wurde, frei von nachweisbaren Spuren dieses Desinfectionsmittels.

Nach dem Abpumpen von 100 Litern wurde die erste, nach 300 Litern die zweite und nach 500 Litern die dritte Probe zur bakteriologischen Untersuchung entnommen.

Zuerst will ich auf die Versuchsbrunnen eingehen, die ein keimhaltiges Wasser lieferten, und mit dem Brunnen beginnen, den ich am 21. IX. 1895 an einer Stelle anlegte, wo vor einer Reihe von Jahren die alluviale Deckschicht und die oberste Kiesschicht abgehoben waren. Das Grundwasser stand 80 cm unter der Bodenoberfläche. Das Brunnenrohr tauchte 110 cm in das Grundwasser ein. Auch nach längerem Pumpen blieb das Grundwasser etwas trübe.

Die am 21. IX. 1895 entnommene Probe ergab 44 bis 100 Keime in 1 ccm.

Nach der Desinfection zeigte es am 22. IX. 1895:

Nach dem Abpumpen von 100 Litern 120 bis 184 Keime in 1 ccm
" " " " 300 " 200 bis 420 " " 1 "
" " " " 500 " 80 bis 250 " " 1 "

Das Brunnenwasser war demnach sowohl vor als auch nach der Desinfection des Röhrenbrunnens bakterienhaltig.

Das Gleiche war der Fall bei einem Brunnen, den ich schon am 30. VII. 1895 zwischen dem Sammelbrunnen des Strassburger Wasserwerkes und dem sogenannten Brunnenwasserbach, 6 m von dem ersteren entfernt, angelegt hatte. Der Brunnen stand in einem vor Jahren künstlich aufgeschütteten Kiesboden, ebenso wie der Sammelbrunnen, und tauchte 1 m in das Grundwasser ein, das 3·66 m unter der Bodenoberfläche lag. Die am 30. VII. 1895 entnommene Wasserprobe ergab 54 bis 64 Keime in 1 ccm.

Desinfection gleich nach der Entnahme der Probe. Am 30. VII. 1895:

Nach dem Abpumpen von 100 Litern 63 Keime in 1 ccm
" " " " 300 " 68 bis 91 " " 1 "
" " " " 500 " 40 bis 60 " " 1 "

Der zuerst beschriebene Brunnen war im gewachsenen, aber schon früher freigelegten Kiesboden angelegt, der zweite im aufgeschütteten Kiesboden. An beiden Stellen war das Brunnenwasser keimhaltig.

Der dritte Brunnen wurde am 20. IX. 1895 $2 \cdot 4^{m}$ tief in den Boden eingeschlagen. Er steckte $1 \cdot 5^{m}$ tief im Grundwasser, das 90^{cm} unter der Bodenoberfläche stand. Was die Bodenbeschaffenheit anlangt, so lag unter einer schwachen Grasnarbe eine etwa 40^{cm} starke festere, mit Baumwurzeln dicht durchzogene Erdschicht, wo Kieselsteine mit Sand und Schlick ziemlich fest verbunden waren. Darunter befand sich der Kiesboden. Die nach der Fertigstellung des Brunnens entnommene Wasserprobe enthielt 218 bis 253 Keime in 1^{ccm}. Nach der Desinfection enthielten die Proben:

Nach dem Abpumpen von 100 Litern 152 bis 190 Keime in 1^{ccm}
„ „ „ „ 300 „ 71 bis 116 „ „ 1 „
„ „ „ „ 500 „ 122 bis 192 „ „ 1 „

Auch hier wurde beim Pumpen das Grundwasser keimhaltig gefunden, obwohl es $2 \cdot 4^{m}$ unter der Bodenoberfläche und $1 \cdot 5^{m}$ tief im Grundwasser entnommen wurde. Man darf jedoch nicht ohne Weiteres daraus schliessen, dass das Grundwasser in dieser Tiefe schon vorher keimhaltig war; vielmehr ist es anzunehmen, dass nur die oberste Schicht des Grundwassers verunreinigt war und dass diese beim Pumpen aus der Umgebung des Brunnens angesogen wurde. Wie dies vor sich geht, habe ich in meiner Arbeit „Ueber die Verunreinigung der Grundwasserbrunnen von unten her"[1] aus einander gesetzt. Uebrigens konnte ich an Ort und Stelle den Beweis erbringen, dass eine solche Ansaugung der obersten Grundwasserschicht wirklich stattfand.

Zwei Meter östlich von letzterem Brunnen, wo der Boden noch von der gleichen Beschaffenheit war, liess ich am 30. IX. 1895 einen anderen Brunnen einschlagen, der ebenfalls $1 \cdot 5^{m}$ tief im Grundwasser steckte. $1^{1}/_{2}{}^{m}$ thalaufwärts vom Brunnen liess ich einen quer verlaufenden kurzen Graben ziehen, der gerade die oberste Schicht des Grundwassers freilegte. Zu dem spärlichen Grabenwasser setzte ich $^{1}/_{2}$ Liter einer Prodigiosus-Bouillon-Cultur zu und liess nun den Brunnen kräftig abpumpen, so dass er in 5 Minuten je 100 Liter lieferte. Das spärliche Grabenwasser verschwand mit der beigemischten Bouilloncultur sehr bald im Boden. Bereits nach dem Abpumpen von 500 Litern erschien der Prodigiosus im Brunnenwasser. Er war also aus der obersten Grundwasserschicht der Umgebung des Brunnens durch das Pumpen nach abwärts bis zu der unteren Oeffnung des Brunnens und in diesen selbst hineingesogen worden.

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. XXI.



Wir wenden uns nun zu einem Versuch, der ein keimfreies Grundwasser ergab. Der betreffende Brunnen wurde am 6. V. 1895, einem regnerischen[1] Tage, auf einer etwas höher gelegenen Stelle, 28·8 ^{m} tief in den Boden gesenkt. Auf eine dünne Humusdecke folgte eine 1 ^{m} starke Schicht von sandigem Lehm und dann der Kiesboden, in dem 2 ^{m} unter der Oberfläche das Grundwasser stand. Der Brunnen tauchte also 80 ^{cm} in das Grundwasser ein. Er gab nach 1 stündigem Abpumpen ein klares Wasser, das jedoch wegen der Verunreinigung durch das eingetriebene Brunnenrohr in 1 ^{ccm} 136 bis 243 Keime enthielt. Als jedoch der Brunnen desinficirt war, zeigte das Brunnenwasser:

Nach dem Abpumpen von 100 Liter 2 Keime in 1 ^{ccm}
" " " " 300 " 2 " " 1 "
" " " " 500 " 0 " " 1 "

Das Grundwasser war also an dieser Stelle keimfrei. Die 1 ^{m} starke Schicht von sandigem Lehm hatte demnach ausgereicht, um das von oben einsickernde Wasser zu filtrieren, so dass keine Bakterien durch diese Schicht hindurch nach unten gelangen konnten. Bei dem letzten Versuche handelte es sich um einen gewachsenen Boden, der bisher noch keine Auflockerung der Humusschicht erfahren hatte.

Es war nun von Interesse, eine andere Stelle zu untersuchen, wo der Boden, der über der Schicht von sandigem Lehm lag, aufgelockert war. Einen solchen Boden traf ich auf dem hinteren Lazarethhof in Strassburg an. Hier fand ich am Rande eines gedüngten Gartenstückes eine Stelle, wo der Boden bis zu einer Tiefe von 1 ^{m} aus einem Gemenge von Sand, Lehm, Kies, Ziegelstücken, auch einigen Holz- und thierischen Knochenstücken bestand. Dann folgte ein gewachsener Boden, aus sandigem Lehm bestehend, in einer Stärke von 90 ^{cm}, und darunter der Kiesboden, in dem das Grundwasser 3·60 ^{m} unter der Bodenoberfläche angetroffen wurde. Das Brunnenrohr wurde am 24. VII. 1895, einem Regentage, dem schon mehrere regnerische Tage vorausgegangen waren, 5 ^{m} tief in den Boden eingetrieben. Die nach 1 stündigem Abpumpen entnommene Wasserprobe enthielt nur 1 Keim in 1 ^{ccm}. Nach der Desinfection war auch hier das Grundwasser keimfrei. Nach Beendigung des Versuches wurde dicht beim Brunnen ein grosses Loch ausgegraben und dabei die vorher erwähnte Reihenfolge und Stärke der Bodenschichten festgestellt.

In den beiden letzten Fällen, wo ich das Grundwasser keimfrei fand, war es meiner Meinung nach die 1 bezw. 0·9 ^{m} dicke gewachsene Schicht von sandigem Lehm, welche die Keimfreiheit sicherte.

[1] Die Niederschlagshöhe betrug an diesem Tage 5·3 ^{mm}.



Während diese Schicht zum Schutz des Grundwassers gegen die mit dem Niederschlagswasser eindringenden Keime ausreicht, ist es mir doch fraglich, ob dies auch für ein Gelände zutrifft, das von Ueberschwemmungen heimgesucht wird, da nach den Beobachtungen von Abba, Orlandi und Rondelli ein Boden, der bei Regenwetter die Keime längere Zeit zurückhielt,[1] bei künstlichen Ueberschwemmungen die Keime sehr rasch bis zum Grundwasser durchtreten liess.

Dies kommt weniger für Brunnen als für Sauggallerieen in Betracht, von denen manche in Flussthälern angelegt sind, die bei Hochwasser überschwemmt werden. An solchen Stellen dürfte es sich empfehlen, zuerst durch einen eingeschlagenen Abessinier die Keimfreiheit des Grundwassers festzustellen, dann um den Brunnen herum durch 2 concentrische Lehmwälle eine Zone der Bodenoberfläche zu umgrenzen und diese mit Wasser, vermischt mit Culturen von leicht nachweisbaren Bakterien, zu überschwemmen, um beim weiteren Pumpen sich davon überzeugen zu können, ob diese Bakterien bis zum Grundwasser eindringen oder nicht.

[1] Abba, Orlandi und Rondelli hatten über und neben den Sauggallerieen der Turiner Wasserleitung fünf künstliche Ueberschwemmungsversuche gemacht, bei denen der Prodigiosus in den Boden eingedrungen und z. Th. in kurzer Zeit in die Sauggallerie gelangt war. Erst dann stellten sie über einer der Sauggallerieen, die bereits vorher Prodigiosus aufgenommen hatten, noch einen sechsten Versuch an, wobei sie es dem Regen überliessen, den Prodigiosus in die Tiefe mitzuführen. Bei dieser Versuchsanordnung ist es zweifelhaft, ob der Prodigiosus, den sie erst einen Monat später in der Wasserleitung nachweisen konnten, von dem sechsten Versuch oder den vorhergehenden Ueberschwemmungsversuchen herrührte.



Die geographisch-statistische Methode als Hülfsfactor der Krebsforschung.

Von

Sanitätsrath Dr. **Robert Behla**
in Luckau.

Der Krebs hat in den letzten Decennien an Häufigkeit zugenommen; über diese These ist neuerdings viel discutirt worden. Dies zu einer Zeit, wo, Dank der segensreichen hygienischen Einrichtungen, eine Herabminderung der allgemeinen Sterbeziffer und eine Verlängerung der Durchschnittsdauer des menschlichen Lebens eingetreten ist. Leider ist diese Frage zu bejahen. Schon Billroth betonte in den achtziger Jahren eine auffallende Zunahme von Unterleibskrebsen in seiner Klinik und Privatpraxis. Dazu kamen weitere Mittheilungen in französischen und englischen medicinischen Fachblättern, auf chirurgischen Congressen u. s. w. Im Jahre 1894 veröffentlichte G. Finkelnburg[1] eine umfassende Statistik „über die Ausbreitung und Frequenz der Krebserkrankungen im preussischen Staat" und zeigte, dass während des Zeitraumes 1881 bis 1890 eine beträchtliche Zunahme der Sterblichkeit an Carcinom zu constatiren ist. Er stellt folgende drei Schlussfolgerungen auf.

1. Bei einer Verminderung der allgemeinen Sterbeziffer hat in den Jahren 1881 bis 1890 eine beträchtliche Sterblichkeitszunahme an Krebs stattgefunden.

2. Die Stadtbevölkerung bietet ein bedeutendes Ueberwiegen an Krebstodesfällen gegenüber der Landbevölkerung dar. Merkwürdiger Weise ist gerade in Grossstädten, welche sich doch der besten hygienischen Verhältnisse erfreuen, die Mortalität am grössten, z. B. in Berlin 62·3 auf 100000 Einwohner.

[1] *Centralblatt für öffentl. Gesundheitspflege.* 1894. S. 251.



3. Die Mehrsterblichkeit an Krebs in den Städten ist in erster Linie durch eine Mehrsterblichkeit des weiblichen Theiles der Bevölkerung in den Städten bedingt.

Bestätigend erschienen ferner statistische Erhebungen für Nordamerika von Barker, für England von Spencer Wells, für die Niederlande, Paris u. s. w., wo überall ähnliche Beobachtungen zu Tage traten. Nach Barker ist die Krebsmortalität in New-York, auf je 1 Million Einwohner berechnet, von 400 im Jahre 1875 auf 530 im Jahre 1885 emporgeschnellt, England hatte 1861 Carcinomtodesfälle 7245, 1887 bereits 17113 u. s. w. Andere Statistiker berichten ebenfalls im bejahenden Sinne. Vor Kurzem brachte das Journal of the Statistical Society auf Grund eines bedeutenden Zahlenmaterials für Grossbritannien unwiderlegliche Beweise für die Thatsache, dass die Krebserkrankungen in ausserordentlicher Zunahme begriffen sind u. s. w. Kurz, an dem Factum, dass im letzten Vierteljahrhundert in den verschiedenen Ländern der Krebs häufiger geworden ist, ist heute nicht mehr zu zweifeln. Diese Zunahme muss, selbst wenn man die Zunahme der Bevölkerung in Erwägung zieht, eine erhebliche genannt werden.

Man hat mehrfach dieses häufigere Vorkommen auf andere Weise zu erklären versucht, so z. B. dasselbe auf Rechnung der verbesserten ärztlichen Diagnose sowie auf eine genauere und bessere Registrirung der Todesursachen gesetzt, das Abnehmen anderer Krankheiten, besonders der infectiösen, betont u. s. w., aber die Zunahme betrifft beide Geschlechter in gleichem Maasse, ist viel zu bedeutend stetig und gleichmässig, als dass sie im Wesentlichen in einer verbesserten Sterblichkeitsstatistik ihre Erklärung fände.

Es hat sich nun herausgestellt, dass nicht nur eine grössere Frequenz des Carcinoms in dem letzten Viertel dieses Jahrhunderts sich bemerklich gemacht hat; auch ein häufigeres Auftreten an bestimmten Orten, ein sogenanntes endemisches Vorkommen, ist durch neuere Beobachtungen behauptet worden.

Dafür kann ich ein thatsächliches Beispiel anführen. Ich habe darüber ausführlicher Mittheilung gemacht.[1] Es sei hier kurz Folgendes bemerkt. Der Ort betrifft meine Heimathsstadt Luckau in der Niederlausitz, welches ca. 5000 Einwohner zählt. Sie besteht aus einem von einem Stadtgraben umgebenen Rundtheil, der, eine Lange- und eine Hauptstrasse mit einigen Quer- und Hintergassen enthaltend ca. 3000 Einwohner fasst. An die Rundstadt schliessen sich östlich und westlich zwei

[1] Ueber vermehrtes und endemisches Vorkommen des Krebses. *Centralblatt f. Bakteriologie.* 1898. S. 780. Nr. 21, 22, 23, 24.



langgezogene Vorstädte an, die Kalauer und Sandoer Vorstadt, mit je ca. 1000 Einwohnern. Die Kalauer Vorstadt besitzt nach Süden noch zwei Quergassen, die Garten- und Vorwerksgasse. Letzterer Stadttheil ist der Schauplatz meiner Mittheilung. Während einer $22^1/_2$jährigen Thätigkeit als hiesiger Arzt fiel mir auf, dass Carcinom in der westlichen Sandoer Vorstadt fast garnicht, in der Rundstadt nicht selten, in der Kalauer Vorstadt jedoch auffallend häufig zur Beobachtung kam. Vom 1. October 1875 bis 1. April 1898 ereigneten sich in diesem Bezirk 663 Todesfälle, darunter 73 Krebstodesfälle, vorwiegend Magen- und Leberkrebse; also kommt hier durchschnittlich auf ca. 9 Todesfälle 1 Krebsfall, ein sehr hoher Procentsatz, wenn man bedenkt, dass in Preussen im Allgemeinen mit localen Abweichungen auf ca. 40 Todesfälle 1 Krebsfall gerechnet wird. Zur besseren Veranschaulichung habe ich in der genannten Publication auf einer Zeichnung diejenigen Hausnummern, welche Krebsfälle darboten, durch ein Kreuz näher bezeichnet und auch die Häuser, in denen ich laut Todtenscheinen der früheren Jahrgänge bis 1852 Krebs nachweisen konnte. Aus diesen Einzeichnungen ist zu ersehen, dass weitaus die meisten Häuser der Kalauer Vorstadt (389 bis 516) von Krebs betroffen sind, dass besonders die Westseite der Gartengasse Haus bei Haus, ja einzelne Häuser 3 bezw. 4 Todesfälle aufweisen.

Es fragt sich, ob dies in der Krebsstatistik eine singuläre Beobachtung ist oder ob es zu den sogenannten Krebsvierteln, Krebsstrassen, Krebshäusern Analoga giebt.

Bald nach dem Erscheinen meiner Arbeit theilte mir Dr. Behrens, langjähriger Arzt in Dobrilugk N./L. mit, dass er im Sommer 1893 in dem westlich nach Dobrilugk gelegenen äussersten Winkel des Dorfes Lugau (Kreis Luckau), kurz hintereinander 8 Personen an Magenkrebs, darunter in einem Gehöft (54) Mann und Frau, die Eheleute J., erkranken sah. Diese erlagen in den nächsten Jahren ihren Leiden. Ausserdem schlossen sich darnach noch 2 Fälle von Krebs in dem westlichen Theile des Dorfes an. Es war für ihn geradezu „eine verblüffende Beobachtung“, diese Häufung von Magenkrebs in so kurzer Zeit auf einem so kleinen Territorium. Ueber die Ursache dieser Erscheinung vermochte er nichts festzustellen. Lugau hat 621 Einwohner; dort starben in den Jahren 1894 9, 1895 9, 1896 11, 1897 13, 1898 16 Personen. Es kommen in den 5 Jahren auf 38 Todesfälle 10 Krebstodesfälle, also ein Verhältniss von ca. 1 : 5 (= 20 Procent). Jedenfalls ein höchst auffallendes Factum, das aber nicht einzeln dasteht, es findet ein Analogon zu meiner Beobachtung in der Kalauer Vorstadt Luckaus, denn hier starben vom 1. Januar 1897 bis zum 1. April 1898, als in $1^1/_4$ Jahr, 10 Menschen an Krebs — bei einer Bevölkerungszahl dieses Stadttheiles von 1000.



Ich habe in den letzten Decennien auch in den Luckau nahegelegenen Dörfern auf das Vorkommen von Carcinom geachtet. Dabei zeigte sich, dass manche Dörfer, wie Falkenberg, Bergen, in ca. $^1/_4$ Jahrhundert gar keinen Krebs hervorbrachten (immune Dörfer). Andere weisen ein häufigeres Erkranken auf, wie Beesdaa, Waltersdorf, Kreblitz, Kahnsdorf. Ohne specielle statistische Ueberblicke vorzuführen, sei bemerkt, das dieselben z. Th. 7 bis 6 Procent Krebsmortalität haben. Krebsfreie Dörfer kennt man auch in Frankreich und England.

Aus der deutschen, das endemische Vorkommen von Krebs berücksichtigenden Litteratur erwä hneich hier als Analogon zu einem Krebsdorf das Dorf Grossobringen bei Weimar mit 600 Einwohnern. Nach L. Pfeiffer: „Zur Aetiologie des Carcinoms und das Vorkommen desselben als Endemie",[1] sei hier Folgendes notirt. Von den daselbst in den letzten 12 Jahren geschehenen 234 Todesfällen betrafen 16 den Krebs als Todesursache. In dem letzten Jahrzehnt waren jährlich immer 2, 3 und 4 floride Erkrankungen unter ärztlicher Behandlung. Das Verhältniss von Krebs zu anderen Todesursachen beträgt hier 1:7 (= 13 Procent). Graf erwähnt ferner noch andere Orte in Thüringen, wo Krebs auffallend häufig ist.[2]

Die meisten in dieser Beziehung gemachten Beobachtungen stammen aus Frankreich. Zuerst lenkte Arnaudet die Aufmerksamkeit darauf im Jahre 1889 durch seine Veröffentlichung: „de Cormeilles, Le cancer dans une commune de Normandie nature contagieuse et mode de propagation du mal."[3] Es folgten weitere Beobachtungen von ihm, ferner von Vigues, Raoul Brunon u. s. w. Besonders betreffen dieselben das von Arnaudet behauptete häufige Vorkommen des Krebses in der Normandie. Ein verhältnissmässig reiches Material bringt die Schrift Brunon's[4] 1893, welcher bei den Aerzten der Normandie eine Enquete über Arnaudet's Ansichten erliess, und bestimmte einschlägige Fragen aufstellte. Von den krebsbelasteten Dörfern nenne ich das Dorf Mojeon (310 Einwohner) mit gutgestellten Bauern; dasselbe hatte in den Jahren 1889 und 1890 auf 20 Sterbefälle 6 Sterbefälle an Krebs, welche sämmtlich bei Frauen von 40 bis 60 Jahren vorkamen. — Arnaudet hebt u. A. eine Strasse in Cormeilles in der Normandie hervor, in welcher von 54 Häusern 17 ergriffen sind. In 40 Jahren ereigneten sich hier 21 Fälle von Krebs. Die Krankheit betrifft hauptsächlich den mittleren Theil der Strasse, wo beinahe alle Häuser der beiden Seiten Krebserkrankungen aufweisen, dar-

[1] Vgl *Die Protozoën als Krankheitserreger.* Nachträge. Jena 1895.

[2] *Inaug.-Diss.* Jena 1895. — *Archiv für klin. Chirurgie.* 1895. S. 144.

[3] *Normandie medic.* Rouen 1889. Vol. IV. p. 32—39.

[4] Enquête sur le cancer en Normandie; avec la collaboration de 35 médécins exerçant en Normandie.



unter 14 Krebsfälle in 7 Häusern und zwar bei Personen ohne Verwandtschaft, mit ausgeschlossener Erblichkeit. — In der Schweiz (Canton Genf) giebt es Dörfer, welche eine ausserordentliche Prävalenz an Krebs, besonders Magenkrebs, zeigen nach den Mittheilungen von d'Espine.

Dies über die Stadtbezirke und Dorfgemeinden. Zu öfters ist in der Litteratur davon die Rede, dass in manchen Häusern der Reihe nach hintereinander Krebserkrankungen stattfanden. Von den Häusern der Kalauer Vorstadt führe ich an Nr. 410, 417, 443, die von 3 bezw. 4 Krebsen während eines verhältnissmässig kurzen Zeitraumes befallen wurden. Nach Abschluss meiner Statistik (1. April 1898) sind bereits wieder 3 Todesfälle an Krebs in der Kalauer Vorstadt zu verzeichnen, auch in Häusern, die früher schon notirt sind, Nr. 429 und 447. In letzterem Hause starb vor Kurzem die Schwiegertochter an Leberkrebs, vor 11 Jahren die Schwiegermutter an Magenkrebs. Von Grossobringen erwähnt L. Pfeiffer einzelne Häuser mit mehreren Fällen. In Brunon's Bericht über den Krebs in der Normandie findet sich eine Beobachtung Desseaux's von 2 selbst 3 Krebsfällen in einem und demselben Hofe während eines fünfjährigen Zeitraumes. Mathon sah erkranken in ein und demselben Hause eine junge Frau an Uteruscarcinom, den Vater 6 oder 7 Jahre später an Carcinoma recti, einen Diener an Carcinoma ventriculi und die Mutter darauf ebenfalls am Magenkrebs. Nach Guelliot's Angaben giebt es wahre Krebsherde in Häusern, wo der Krebs endemisch sei, wo Bewohner ohne jede Blutsverwandtschaft nach- und nebeneinander krebskrank wurden. — Mollière referirt von einem gutgebauten Hause in Lyon am Ufer der Saône. 1873 starb der 80jährige Eigenthümer in der I. Etage an Carcinoma ventriculi, 1877 ein 45jähriger Schneider im Zwischengeschoss an demselben Leiden, 1880 der 55jährige Portier, ebenfalls am Magenkrebs, 1882 ein 35jähriger Mann in der II. Etage an Cervicaldrüsenkrebs. Also während 10 Jahren 4 Krebse in diesem einen Hause!

Die englische Litteratur citire ich kurz nach B. Schuchardt's Zusammenstellung.[1]

S. G. Shattock beschreibt ein feuchtes, jämmerliches Haus, in dem 4 nicht unter sich verwandte Personen in weniger als 14 Jahren nach und nach von Krebs befallen wurden.

R. Clement Lucas berichtet, dass die Frau eines wegen carcinomatöser Geschwüre der Augenlider in den Jahren 1881 und 1883 operirten Mannes an Brustkrebs litt, der 1884 entfernt wurde.

[1] Mittheilungen über das häufige Vorkommen von Krebs in gewissen Gegenden und über die Aetiologie desselben und das Zunehmen im Auftreten des Carcinoms. *Correspondenzblätter des Allgemeinen ärztl. Vereins von Thüringen.* 1894. Nr. 2 u. 9.



A. Wynter Blyth macht Mittheilung über 3 Miether, welche hintereinander in Buckland Bremer ein Haus inne hatten und vom Krebs hingerafft wurden. Eine Frau V., die den letzten Miether öfters besuchte und nicht mit ihm verwandt war, erkrankte darauf an Brust- und Lungenkrebs. Hiernach bekam auch die 14 jährige Nichte dieser Frau, welche mit ihr zusammenschlief und sie pflegte, ebenfalls Carcinoma mammae.

D'Arcy Power veröffentlicht folgende Fälle: Das 45 Jahre alte Fräulein B. bewohnte ein Haus in einer Vorstadt von London und starb 1884 an Magenkrebs. Fräulein T., 47 Jahre alt, bezog nach ihr dieselbe Wohnung und benutzte deren Schlafkammer. Sie hatte in dem Hause 20 Jahre lang gelebt und starb im October 1885 an Leberkrebs. Fräulein J., 67 Jahre alt, die in dem Hause seit 8 Jahren gewohnt hatte, bezog nach ihr dieselbe Stube und Schlafkammer, sie starb 1893 an Brust- und Gebärmutterkrebs. Keine Blutsverwandtschaft unter ihnen.

Alexander Scott in Glasgow referirt über ein Haus, ein Arbeiterhaus, erbaut aus Backsteinen am Abhange eines Hügels, etwas feucht, sonst reinlich, J. V., 50 Jahre alt, Nachtwächter, starb darin an Leberkrebs. J. L., 54 Jahre alt, folgte ihm in der Beschäftigung und in der Wohnung, nach 2 Jahren Tod an Blasenkrebs. A. L., 60 Jahre alt, Nachfolger im Nachtwächterdienst, ging ca. 18 Monate später an einem Magenkrebs zu Grunde. Alle 3 waren sehr kräftig, gesund, nicht verwandt; in der Familie Krebs nicht erblich, unter denselben häuslichen und geschäftlichen Verhältnissen lebend. Bei allen 3 verlief die Erkrankung sehr schnell.

C. W. Clapmann berichtet von einem Hause einer kleinen Stadt an der Nordküste Englands, die sich auffallend durch Krebserkrankung auszeichnete, in dem hintereinander 3 Miether an Mastdarmkrebs starben. Weiteres diesbezügliches Material bringt Schuchardt, a. a. O. 1899.

Doch genug der Beispiele, welche zweifellos beweisen, dass nicht nur manche Stadtviertel und Strassen, sowie Dörfer, sondern speciell auch einzelne Häuser Krebshäufigkeit erkennen lassen.

Dies macht stutzig und fordert den Gedanken an ein infectiöses Agens heraus. Es liegt auf der Hand, dass man auch Versuche gemacht hat, dasselbe klar zu stellen. Von französischen Aerzten in der Normandie sind namentlich betont worden die Beziehungen der Bewohner zu schlechter Beschaffenheit des Trinkwassers und Gebrauchswassers für häusliche Zwecke. Besonders ist der Cider beschuldigt worden, der sehr viel und in grossen Mengen in der Normandie getrunken wird. Es ist kaum glaublich, und doch wird es durch das Zeugniss vieler Aerzte bestätigt, dass man sich zur Darstellung des Ciders des Pfützen- und Tümpelwassers bedient, ja sogar des Dungwassers. Indess hat die Enquete Brunon's nicht das



Ergebniss gehabt, dass der Cider mit dem Krebs in ätiologischem Zusammenhang steht. Manche Aerzte sind wohl der Meinung, dass derselbe Magenstörungen, Dyspepsie, chronischen Magenkatarrh, Magenerweiterung u. s. w. hervorrufen und dadurch das Entstehen des Krebses begünstigen könne, aber es giebt Stimmen, welche das Cidertrinken als Krebsursache direct in Abrede stellen, weil in einzelnen Gemeinden trotz massenhaften, mit schlechtem Wasser zubereiteten Ciders keine Erkrankungen an Krebs zur Kenntniss kommen. Besonders hat Fiessinger nach Ursachen für die Entstehung des Krebses geforscht. Auf Grund seiner Beobachtungen kam er zu der Annahme, dass Carcinom am haufigsten sei in isolirten Häusern, in deren Nachbarschaft Wasserläufe und Gehölz sich befänden, relativ selten dagegen, in der Mitte der Städte und auf dem Lande, wo Flüsse und Wald in der Umgebung fehlen. Er postulirt mit Nothwendigkeit die Existenz eines feindlichen Agens, welches um diese Stätten seinen Sitz hat. Fiessinger legt Gewicht auf die Isolirtheit. „Die Isolirtheit", sagt er, „bedeutet viel in der Auswahl, welche der Krebs für eine Wohnung trifft; und die Nachbarschaft eines Gehölzes, Buschwerkes, Sumpfes, an einer abgelegenen Stelle, liefert ebenso gut wie das Ufer eines Flusses die zur Lebensfähigkeit des Krebsagens nothwendigen Bedingungen". Auch machte Fiessinger darauf aufmerksam, dass Bäume öfters Geschwülste aufweisen, die eine merkwürdige Aehnlichkeit mit krebsartigen Geschwülsten besitzen. Léon Noël hat nun weiter über die wahrscheinliche Entstehung des Krebses und die möglichen Beziehungen zwischen dem Baumkrebs und menschlichen Krebs folgende Ansicht geäussert: Es fällt auf, dass Carcinom besonders in solchen Wohnungen erscheint, die in grösserer oder geringerer Entfernung Waldung besitzt. Ferner hat sich gezeigt, dass namentlich solche Personen, die durch ihren Beruf zu einem dauernden Aufenthalt in Wäldern gezwungen sind, krebskrank werden. Dass die Accisebeamten in England, welche in gewissen Theilen des Landes häufig in einsamen Waldgegenden sich aufhalten müssen, besonders von dieser Krankheit befallen werden, ist mehrfach statistisch nachgewiesen. Es ist auch als Thatsache anerkannt, dass ländliche Arbeiter besonders für Krebs empfänglich sind. Erwiesenermaassen kommt in Lyon kein Lippenkrebs unter den Städtern vor, alle derartigen Fälle in den dortigen Hospitälern stammen vom Lande. Es bestehen auch Gründe zu der Annahme, dass bei der Krebserkrankung zuweilen äussere Verwundungen, Kratz- und Stosswunden, eine vermittelnde Rolle spielen, wodurch eine äussere Ansteckung wahrscheinlich wird. Es ist in dieser Beziehung von grosser Wichtigkeit, dass die bösartigen Geschwülste der Bäume, die sowohl in Wäldern als in Obstgärten vorkommen, infectiöser Natur zu sein scheinen, da sie sich meist in grosser Zahl an verschiedenen Stämmen neben einander



finden. Als Träger der Ansteckung würden Insecten und unter diesen besonders die grossen Wespen in Frage kommen, die sich in den Bäumen einnisten und ausserdem mit besonderer Vorliebe diese krebsartigen Geschwülste aufzusuchen scheinen. Diese Thiere können den Ansteckungsstoff nicht nur von einem Baum zum andern verschleppen, sondern ihn auch auf die menschliche Nahrung bringen. Je nachdem der Mensch den Krankheitskeim mit den Fingern aufnimmt oder mit der Nahrung verschluckt, entstände dann im ersteren Falle die Erkrankung äusserer Körpertheile: Nase, Lippen, Zunge u. s. w., im letzteren Falle die Erkrankung innerer Organe: Lunge, Magen, Darm u. s. w. So Noëls Hypothese.

Was nun das vermehrte Auftreten des Krebses speciell in der Kalauer Vorstadt von Luckau betrifft, so habe ich mir es sehr angelegen sein lassen, auch mit Rücksichtnahme der französischen Thesen nach allen Richtungen hin zu prüfen, was der Grund dazu sein könne, um so mehr, da mir als dort geborenen und seit mehreren Decennien dort beschäftigten Arzt die topographischen, socialen und hygienischen Verhältnisse dieses Stadttheils genau bekannt sind. Abgesehen von einzelnen Geschäftstreibenden ist derselbe bevölkert von Ackerbürgern, welche von den Erzeugnissen ihrer Gärten und ihres Ackers leben. Die Wohnungen sind im Allgemeinen klein, alt, im Durchschnitt feucht, der Untergrund ist nässig (luka wendisch = die Wiese).

Ich habe die meteorologischen Verhältnisse in Erwägung gezogen, ferner das Trinkwasser untersucht, sodann die nüchterne Lebensweise der dortigen Bewohner, die Nahrung (hauptsächlich vegetabilische) auf das Eingehendste geschildert, speciell auch das dort beliebte Schweinefleischessen erörtert, die Gärten der Kalauer Vorstadt in Bezug auf Baumkrebs an den dort gepflanzten Bäumen, sodann die Blumen- und Gemüsesorten auf die üblichen Parasiten geprüft — aber alle diese Nachforschungen haben nichts ergeben, was bestimmt einen ätiologischen Zusammenhang mit der auffallenden Krebshäufigkeit darlegte. Da nach meiner Ansicht die anderen möglicher Weise in Betracht zu ziehenden Faktoren mit Wahrscheinlichkeit auszuschliessen sind, so blieb mein Verdacht schliesslich daran haften, dass das Gartengemüse, welches in dieser Gegend sehr viel roh genossen wird, der Träger der Infection ist, wie z. B. vor Allem der Salat, grüne Zwiebeltuten auf Quarkschnitten, Schnittlauch, Sauerlampe, Radieschen, Petersilie, Gurken, Schoten, Zwiebeln, Knoblauch, Erdbeeren, Brombeeren, Pflaumen, Birnen, Aepfel und andere frisch von der Erde aufgehobene Obstsorten u. s. w. Doch nicht das dortige Gemüse und Obst an und für sich halte ich für schuldig, dasselbe wird verunreinigt und mit Keimen imprägnirt durch die Gartenerde und das schlechte

Wasser aus einem Graben, welcher beiderseits die Gärten der Kalauer Vorstadt umzieht. Dieser Graben bezieht sein Wasser aus dem sogenannten Stadtgraben, welcher unterhalb der auf sandiger Erhebung gelegenen Sandoer Vorstadt aus dem Gossmarer erlenumstandenen Fliess entspringend, die mittlere niedrigere Rundstadt kreisförmig umfliesst und ein sehr verunreinigtes, stagnirendes, übelriechendes modriges, faulige Blätter (besonders Birken-, Pappel-, Weiden-, Kastanienblätter) enthaltendes, an Protophyten und Protozoën ausserordentlich reiches Wasser führt. Mit diesem Grabenwasser begiesst man zur Sommerzeit in grossen Quantitäten die Gartenbeete und auch die beiden Seiten der Vorwerks- und Gartengasse, wo der Graben nicht fliesst, holen ihr Wasser zum Beetebegiessen von diesem Graben. Dadurch wird die Gartenerde stark mit Keimen durchsetzt. Nicht nur die am rohen Gemüse und Obst anhaftenden Erdpartikelchen werden so dem Körper einverleibt, auch ist es eine dortige Gewohnheit, den frisch gepflückten Salat im Korbe direct im Grabenwasser abzuspülen und angemacht sofort auf den Tisch zu bringen, das Ess- und Trinkgeschirr mit dem Grabenwasser abzuwaschen, auch die Wäsche, Handtücher darin zu spülen, Hände und Gesicht darin zu waschen.

In letzter Linie trifft also in meinem Luckauer Fall das Grabenwasser die Schuld der abnorm hohen Carcinomsterblichkeit, und wenn wir das in dieser Beziehung in- und fremdländische angehäufte Material kritisch prüfen und Umschau halten, so tritt auch bei den anderen Localitäten mit endemischer Krebshäufigkeit das Wasser schliesslich in den Vordergrund des Verdachtes. Es handelt sich dabei gewöhnlich um einen schlechtes Wasser führenden Graben, Teich, Tümpel u. s. w., welcher an den Ufern oder in der Nähe von Bäumen oder Wald umgeben ist. Bei den Schweizer Dörfern liegen meist derartige stagnirende Tümpel. Bei Luckau zunächst haben wir einen solchen Graben, der insofern von grossem Interesse ist, als er die Sandoer Vorstadt frei lässt, und nur die mittlere Stadt und die Kalauer Vorstadt umzieht. Damit im Einklang steht die Thatsache, dass unter den Einwohnern der Sandoer Vorstadt fast gar kein Krebs vorkommt, dagegen unter den dem Stadtgraben angrenzenden Gartenbesitzern der Rundstadt nicht selten, in der Kalauer Vorstadt sehr häufig zu finden ist. Dieses lehrreiche Beispiel zeigt dasselbe, wie die Thatsache, dass in manchen Dörfern mit der beschriebenen Umgebung Krebs vielfach herrscht, in den einer solchen entbehrenden Nebendörfern keine auffallende Häufigkeit existirt, wie z. B. in den Grossobringen benachbarten Gemeinden.

Bei dem Dorfe Lugau ist die Situation folgende: Das Dorf erstreckt sich von Ost nach West und hat einen östlich höher gelegenen und einen westlich niedriger gelegenen Theil. Ein im Süden der Dorfwiesen entspringender Graben, der Mühlbach genannt, tritt zwischen dem Gehöft 39



und 40 unterhalb des oberen Theiles in das Dorf ein, durchfliesst das Niederdorf und wird im Mühlteich dort gestaut. Sehr auffallend ist es nun analog wie bei Luckau, dass nur im niederen westlichen Theile des Dorfes die Krebserkrankungen vorkommen, während das Oberdorf, wo der Graben nicht fliesst, frei ist. Nach einer mir von Hrn. Pastor Redlich gelieferten Skizze sind im niedrigsten Theile des Dorfes fast Gehöft an Gehöft befallen, im Gehöft 5 beide Ehegatten. Auch schon früher haben dort öfters Krebsfälle stattgefunden, so im Jahre 1888, 1889, 1890, 1892 je ein Krebsfall. Die Wasserverhältnisse dieses niedrig gelegenen Dorftheiles sind durchweg ungünstige. Die Brunnen, deren es früher mehrere gab, sind bis auf einen (Gehöft 54) zugeschüttet worden, weil sie schlammiges schlechtes Wasser enthielten. Aus dem noch bestehenden Brunnen holen die Adjacenten ihren Bedarf. Alle übrigen Bewohner des Niederdorfes holen ihr Wasser zur Wirthschaft, auch zum Trinken, aus dem das Niederdorf durchziehenden Mühlbach, dessen Wasser durch Pflanzen und Baumblätter u. s. w. vielfach verunreinigt ist. Interessant ist, dass in dem nahen Dorfe Fischwasser (118 Einwohner) Krebs ebenfalls öfters beobachtet wird. Hier erkrankten im Jahre 1894 3 Frauen hintereinander an Magenkrebs. Auch hier haben die Brunnen schlechtes schlammiges Wasser. Der das Dorf durchziehende „Thiergraben“, an dessen Ufer Bäume und Sträucher stehen, liefert den Dörflern Wirthschafts- und Trinkwasser. — Ein Dorfgraben ist überhaupt bei mehreren endemisch belasteten Gemeinden vorhanden. Recht charakteristisch ist auch das Dorf Waltersdorf bei Luckau, welches ebenfalls von West nach Ost ein Graben durchfliesst, an dessen Ufer Bäume und Sträucher stehen, der mehrfach gestaut ist, der von den höher gelegenen nördlichen Bauernhöfen Einflüsse hat, in dem am Tage Enten, Gänse, Hühner herumwaten — und auch dieses Wasser wird aus Mangel an guten Brunnen als Trinkwasser und zu häuslichen Zwecken verwandt. Die dicht am Graben gelegene nördliche Häuserreihe weist an einer Stelle Gehöft an Gehöft Carcinom auf und auch im ganzen Dorf ist sonst eine auffallende Frequenz an Krebserkrankungen, in einem Gehöft mehrfach.

In dem Dorfe Grossobringen bei Weimar, von dem L. Pfeiffer in seinem Artikel eine Skizze entwirft, fliesst ein Bach hindurch. Die Mehrzahl der Häuser stehen zu beiden Seiten desselben, aus ihm wird das Wirthschaftswasser zum Scheuern und Waschen entnommen. Ausserdem hat der Ort 4 Dorfteiche. Aus der französischen Litteratur sei erwähnt, dass das Dorf Hericourt, welches besonders vom Krebs befallen ist, sein Wasser trinkt aus dem Durentefluss, welcher 200 m von der Quelle gefasst ist. Es scheint in der That nicht auf einen besonderen Untergrund der betreffenden Lokalitäten anzukommen, sondern auf die geschilderten Be-

ziehungen zwischen schlechtem Wasser und Gehölz. Diese Verhältnisse können auch in bergigen Gegenden statthaben. Es ist auch durchaus nicht nothwendig, dass das Wasser an solchen Orten von den Bewohnern direct getrunken wird. Bemerkenswerth ist die Notiz L. Pfeiffer's über das Städtchen Rehburg am Steinhuder See. Nach den Beobachtungen des seit 3 Decennien dort prakticirenden Arztes Dr. Michaelis ereigneten sich daselbst auffallend viele Fälle von Magenkrebs. Das Trinkwasser rührte direct aus dem See her. Nachdem das Trinkwasser seit 9 Jahren durch eine Leitung zugeführt wird, ist das Auftreten des Magencarcinoms daselbst auffallend geringer geworden. Da, wo nur solches Wasser zu Gebrauchszwecken in der Wirthschaft entnommen wird, bietet sich vielfach Gelegenheit dar zur Infection, wie z. B. wenn das Geschirr damit gewaschen, die Wäsche darin nach dem Kochen gespült und einfach wieder getrocknet wird, die Stuben und Tische damit gescheuert werden u. s. w. Haviland hat den Krebs als eine Krankheit der umgebenden Verhältnisse erklärt, er sei am häufigsten an feuchten alljährlichen Ueberschwemmungen ausgesetzten Flussufern. Eine solche Ueberschwemmung ist nicht immer nothwendig, sie wird künstlich hervorgerufen durch das Begiessen der Gartenbeete aus schlechtes, stagnirendes Wasser enthaltenden Gräben und Tümpeln zur Sommerszeit. Ich lege auch nicht solches Gewicht auf das Isolirtsein der Wohnungen, wie Fiessinger. Er kam zu dieser Annahme, weil in seiner Untersuchungsgegend in der That die einzelnen Gehöfte sehr zahlreich sind. Dasselbe kann sich ereignen auch bei zusammenhängenden Wohnungen, wie z. B. der Kalauer Vorstadt, wenn die gemeinsame Infectionsquelle in der Nähe liegt. Nicht ausgeschlossen wäre schliesslich nach den neuesten Beobachtungen bei der Malaria ein Uebertragungsmodus durch Mücken und Insecten, welche an den Ufern von Gräben und Tümpeln mit Vorliebe sich aufhalten. Warum dann aber die Krebshäufigkeit in den Grossstädten?

Der Krebs: eine parasitäre Krankheit, welche durch einen im Wasser bestimmter Lokalitäten sitzenden Keime hervorgerufen wird, — ist schliesslich die nothwendige Consequenz unserer Folgerungen. Soll man sich das vermehrte Auftreten des Krebses in der Jetztzeit etwa dadurch erklären, dass man annimmt, die Natur arbeite jetzt laxer im Aufbau des Körpers und ergehe sich mehr als früher in abgesprengten Keimen? Wie will Jemand das auffallende Auftreten in einzelnen Bezirken erklären, und überdies das plötzliche Ansteigen in manchen Jahrgängen, wie z. B. Stadt Luckau und Dorf Lugau, Mojeon, Hauteville, wo in Jahresfrist viele Krebserkrankungen folgten! Will Jemand etwa glauben, dass bei allen diesen Personen zufällig embryonal angelegte Keime, bei Allen auf ein Mal ein Trauma oder eine chronische Entzündung, oder bei Allen bereits latent ein Krebs vor-



handen war. Deutet ein solches Vorkommen nicht vielmehr auf die Erfahrung hin, dass ein Parasit, wie auch bei vielen Pflanzenkrankheiten, weiter um sich greift und in manchem Jahr durch bessere Existenzbedingungen sich vermehrt. So beobachtete auch Nystroem ein seuchenartiges Auftreten von Aktinomykose bei jungen Rindern, welche auf einer bestimmten Wiese gewesen waren und jedenfalls durch denselben Pilz inficirt wurden. Bei allen Thieren befanden sich die aktinomykotischen Neubildungen in der Schlundkopfregion (locale Ansiedelung).

Die Frage, welcher Art der Krebsparasit ist, sei hier nur kurz gestreift. Ich bin näher darauf eingegangen in meiner citirten Arbeit. Bekanntlich wird seit Jahren auf diesem schwierigen Gebiete geforscht und noch immer streitet man sich heftig darüber, ob die bei Carcinom gefundenen intranucleären, extranucleären, intra- und extracellulären Gebilde u. s. w., Parasiten oder eigenthümliche Formen von Zelldegenerationen sind. Verschiedene Classen von Mikroorganismen sind als Krebserreger verantwortlich gemacht worden, Spaltpilze, Schimmelpilze, Blastomyceten, Ascomyceten, Suctorien und andere Protozoën u. s. w. Erst neuerdings sind von Jürgens und Bosc speciell Sporozoën als Krebserreger bezeichnet worden. L. Pfeiffer meint, dass der Krebserreger noch auf niedrigerer Stufe stehe als der weitverbreitete Glugeaparasit. Eine Einigung darüber, welche systematische Stellung derselbe einnimmt, hat sich noch nicht erzielen lassen. Ich bin geneigt, denselben seinen Platz unter den niederen Myxamöben oder Myxochytridinae anzuweisen. Es sind bekanntlich in letzterer Zeit in der Bauchflüssigkeit von Krebskranken Amöben gesehen worden, die Leydenia gemmipara Schaudinn, welche auch Aggregatplasmodien bildet. Beim Suchen nach der Krebsursache in der Kalauer Vorstadt fiel mir auf, dass in den dortigen Gärten endemisch der sogenannte Kohlkropf grassirt, der an den Wurzeln von Roth-, Weiss-, Wirsing-, Blumenkohl, Kohlrabi, Radieschen und anderen Cruciferen erbsen- bis faustgrosse Geschwülste bildet, und durch eine bestimmte Myxamöbe, Plasmodiophora brassicae, verursacht wird. Die Bewohner der Kalauer Vorstadt schieben diese Kohlkrankheit auf das Begiessen mit dem Grabenwasser. Wie dem auch sei, diese Myxamöbe bildet in ihrem Entwickelungscyklus Schwärmer, Amöben, Plasmodien, Sporen, welch letztere beim Verfaulen der Strünke massenhaft in die Gartenerde gerathen und nach einem Reifezustand im nächsten Frühjahr auskeimen, die Wurzeln inficiren und durch ihren Reiz neoplasmenartige Wucherungen hervorbringen. Ob der Kohlkropf mit der Krebshäufigkeit im Connex steht, muss vorläufig ebenso offen gelassen werden, wie der Zusammenhang zwischen der Leydenia gemmipara und dem Krebs. Wie diese Amöben in die Bauchflüssigkeit gerathen, ist auf den ersten Blick räthselhaft. Es sind jedoch

die verschiedenen Entwickelungsstadien dieser Organismen in Betracht zu ziehen, je nach ihrem Sitz im Körper. Ich habe darauf hingewiesen, dass z. B. die Myxosporidien nicht bloss in den Schleimhautepithelwucherungen zu finden sind, sondern auch frei in den Körperhöhlen pseudopodienhaft sich bewegen. Aehnliches kann sich bei Carcinomwucherungen des Peritoneums abspielen, wenn auch selten. Wie dem auch sei — in dem Grabenwasser kommen auch die durch Plasmodiphora Alni erzeugten Wucherungen an den Erlenwurzeln vor, — es scheint mir wichtig, dass unter den niederen Myxamöben (Myxozoidien) Arten sind, die neoplasmenbildende Eigenschaften besitzen. Jedenfalls lassen die verschiedenen Krebsformen an verschiedene Arten von Parasiten denken. Allerdings giebt es auch unter den Chytridiaceen zahlreiche Vertreter, welche hypertrophische und tumorbildende Wirkungen ausüben, z. B. Olpidium tumefaciens, besonders unter der Familie der Myxochytridinae. Aber nach Zopf sind gewisse synchytriumartige Organismen (Synchytrium, Olpidiopsis, Rozella u. A.) mehr den niederen Myxamöben anzugliedern, weil sie zum Theil mit Hülfe der Pseudopodien feste Körper als Nahrung aufnehmen und nicht verdauliche Theile in Form von Excretballen ausscheiden, sowie amöben- und plasmodiumartige Entwickelungsstadien in mehr oder minder ausgesprochener Form bei ihnen vorkommen. Abgesehen von anderen geschwulstbildenden Parasiten unter den Sporozoen haben in letzter Zeit die Blastomyceten viel von sich reden gemacht. Aufsehen haben erregt die von den italienischen Forschern Sanfelice, Roncali u. s. w. bei Thieren erzeugten Tumoren durch pathogene Sprosspilze. Ohne Zweifel giebt es unter den Blastomyceten, abgesehen von entzündungserregenden Wirkungen, Arten, welche nicht nur auf der Haut, sondern auch in inneren Organen Tumoren mit Anschwellungen der Lymphdrüsen hervorbringen. Die namentlich auf der Serosa des Peritoneums und im Omentum nach Injectionen entstandenen Geschwülste haben entschieden äusserlich eine grosse Aehnlichkeit mit Endotheliomen und Sarcomen. Aber die mikroskopische Untersuchung zeigt im Allgemeinen zum geringeren Theil Granulationsgewebe, Serosaendothelien, zum grossen Theil aneinandergelagerte Hefezellen, es sind Hefetumoren, die in ihrer Struktur mit typischen Carcinomen und Sarcomen nicht identisch sind. Sie sind als infectiöse Granulationsgeschwülste zu bezeichnen (Blastomycosen der Haut und des Abdomens nach Busse's Benennung). Die italienischen Forscher behaupten in der That, aus menschlichen malignen Tumoren im Thierkörper Geschwülste erzeugende Blastomyceten in Reinculturen erzielt zu haben. Vor Kurzem ging mir auch von Plimmer in London eine sehr bemerkenswerthe Arbeit zu,[1] worin er mittheilt, dass es ihm gelungen sei, aus gewissen

[1] On the Aetiologie and Histology of cancer. *The Practitioner for April 1899.*



menschlichen Krebsen Körper zu cultiviren, die von der Art sind, wie sie von Ruffer, ihm und Anderen beschrieben wurden. Einverleibungen dieser Culturen intraperitoneal brachten bei Meerschweinchen maligne Tumoren hervor von endothelialer Natur, und aus diesen konnten wieder Reinculturen dieser Körper gewonnen werden. Ob dies Tumoren sind von ähnlicher Struktur wie die vorher bezeichneten Hefetumoren, wird sich zeigen. Auch Plimmer sagt von seinem Parasiten: „the organism is apparently a sacharomyces"; aber er lässt die Frage, welcher systematischen Stellung dieselbe angehört, unentschieden. — Wir sehen, von verschiedenen Seiten kommen Nachrichten über Züchtungen von Blastomyceten aus menschlichen Tumoren. Aber es entsteht die Frage, ob dies einfach Angehörige der Gattung Sacharomyces sind. So einfach liegt die Sache jedenfalls nicht. Die Sprossung ist bei niederen Thieren und Pilzen ein sehr verbreiteter Fortpflanzungsmodus; bei veränderten Nährbedingungen sind besonders hefeartige Sprossungen beobachtet bei Phycomyceten, z. B. Empusa, ferner bei Asco- und Basidiomyceten. Allmählich zeigt sich immer mehr, dass die Sprosspilze keine selbstständigen Organismen sind, sondern nur abgelöste Entwickelungsstadien von verschiedenen Pilzen. Nach meiner Ansicht kommt es für die Zukunft darauf an, den stammesgeschichtlichen Zusammenhang nachzuweisen. Aber es muss eine Classe von Parasiten sein, die wirklich Zellschmarotzer sind. Nun haben die in den malignen Tumoren vielfach beschriebenen Zelleinschlüsse im Laufe der Zeit die verschiedensten Deutungen erfahren, insbesondere sind sie als Coccidien angesehen worden, heute will man sie aus dem Thierreich ins Pflanzenreich degradiren, man deutet sie mit Vorliebe als Blastomyceten. Sehr auffallend ist allerdings, dass die Einverleibung dieser Culturen in den Thierkörper morphologische Formen in den Zellen hervorbringen, die den in menschlichen Tumoren angetroffenen Zelleinschlüssen sehr ähnlich sind. Auch Sawtschenko betont diese auffallende Aehnlichkeit in seiner Arbeit: „Sporenbildende Parasiten der malignen Geschwülste und der pathogenen Blastomyceten"[1] auf Grund von Experimenten. Bei diesem Standpunkt bin ich in der Lage, hier kurz eine vorläufige Mittheilung machen zu können, die auf die Natur dieser räthselhaften Gebilde ein Licht wirft, indem ich mir vorbehalte, an anderer Stelle ausführlicher darüber zu berichten. Gemäss meiner Methode, durch Einverleibung von Pflanzenparasiten ihr Verhalten und ihre Accomodation im Thierkörper auszukunden, gelang es mir, nach verschiedenen Fütterungsversuchen von mit Synchytrienwucherungen besetzten Blättern bei jungen Kaninchen eine Krankheit zu

[1] *Russ. Archiv für Pathol., klin. Medicin u. Bakteriol.* 1898. Bd. V. Citirt nach *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XXV. S. 502.



veranlassen, welche der Coccidiose ganz ähnlich sich verhält. Durch zahlreiche im acuten Stadium angestellte Untersuchungen zeigte sich, dass die Dauercysten derselben im Darm cilienführende Schwärmer entliessen, in das Epithel eindrangen, dort wuchsen und schliesslich eine doppelt contourirte Membran annahmen, so dass letztere wie Coccidien aussahen. Dabei liess sich ferner feststellen, dass neben dünnwandigen, auf verschiedenen Stadien der Entwickelung sich befindlichen Körpern zahlreiche kleine, etwa 3 bis 4 μ grosse, hüllenlose, kernhaltige amoboidbewegliche Formen sich vorfanden, welche durch Theilung hervorgingen. Derartige Organismen waren auch im Blutstrom vorhanden. Auch die abgekapselten können sich theilen. Dies erklärt einerseits die bisher sehr auffällige, aber noch dunkle Ueberschwemmung des Darmkanals mit Coccidien, andererseits den Transport und die Vermehrung an andere Stellen des Körpers. Nach alledem halte ich die sogenannten Coccidien für nichts anderes, als in den Thierkörper gelangte und den veränderten Verhältnissen angepasste Zustände von Chytridiaceen, welche exquisite Zellschmarotzer sind, darunter Arten, welche nicht bloss zellvergrössernd wirken, sondern auch auf die Nachbarzellen einen Reiz zur Vermehrung und Wucherung ausüben, Pigment führen, Schwärmer- und Dauercysten bilden, darunter braune mit stachlicher Oberfläche u. s. w., sie erhalten im ausgewachsenen Zustande durch die Bildung einer Kapsel Formen von blastomycetenähnlichem Aussehen. So werden erklärlich die mannigfachen, zum Theil sich widersprechenden Befunde der einzelnen Autoren in den bösartigen Gewächsen, wie Jugendzustände von amöboidem Verhalten, Theilungsvorgänge im abgekapselten Zustande, mehrfaches Zusammenliegen von Körpern an manchen Stellen, zum Theil in Rosettenform, Zelleinschlüsse von runder, halbmondförmiger und anderer bizarrer Gestalt, gross und klein, kapselumgebene und kapsellose, entsprechend den verschiedenen Stufen der Entwickelung und Degeneration. So wird auch erklärlich, dass sich die in manchen raschwachsenden Tumoren, besonders Brustkrebsen, massenhaft erscheinenden, noch lebenskräftigen Gebilde auch ausserhalb der Körper auf geeigneten Nährboden weiter züchten lassen — allerdings nur in dem Entwickelungsstadium der Theilung oder hefeartiger Sprossung. Der ganze Entwickelungscyclus geschieht draussen in der freien Natur auf Pflanzen. Diese Ansicht von der Chytridiennatur der Coccidien wirft auch noch weitere Perspectiven. Mit Ausschluss der Myxo- und Mikrosporidien erscheinen die Sporozoën überhaupt nicht als Organismen sui generis, sondern als dem Körper angepasste parasitäre Zustände von Phycomyceten, namentlich der reichhaltigen, auf Land- und Wasserpflanzen, auch auf manchen Baumblättern vegetirende Gruppen der Chytridiaceen, deren man zur Zeit ca. 150 Arten kennt, die aber viel verbreiteter und zahl-



reicher zu sein scheinen. Auch das Aussenstadium des Malariaparasiten wird dadurch seinen Auf- und Abschluss finden. Schliesslich werden noch andere dunkle Affectionen, bei denen in Epithelzellen runde ovale, starklichtbrechende doppeltcontourirte als Coccidien beschriebene Körperchen festgestellt sind, ihre Aufklärung finden, wie z. B. die Darier'sche, Paget'sche Krankheit, das Molluscum contagiosum, Geflügeldiphtherie, die Darmkrankheiten bei Fasanen und Truthühnern, die rothe Ruhr der Rinder, die Schrotkrankheit der Schweine u. s. w., vielleicht auch die Russel'schen Fuchsinkörper und ihr Zusammenhang mit den Mastzellen u. s. w.

Man muss zugeben, das die bisher beigebrachten Belege für den Parasitismus des Krebses nicht durchaus zwingender Natur sind. Weniger sichere Beweise als gewisse Ueberlegungen und Analogieschlüsse sprechen für die Infectionstheorie. Es besteht entschieden eine grosse Aehnlichkeit im Verlauf zwischen Carcinom und Infectionskrankheiten, besonders in Bezug auf die Metastasenbildung, obwohl bekanntlich ein erheblicher Unterschied besteht in der Genese der neuen Knoten (Entstehen aus den verschleppten Zellen selbst und entzündliche Gewebsneubildung aus der Umgebung). Die Culturen von Carcinomparasiten haben nicht typische Carcinome hervorgebracht. Die Metastasen sind als Transplantationen von Carcinomzellen gedeutet worden u. s. w. Sodann hat man auf die Ansteckung zwischen zwei gewöhnlich zusammenwohnenden Personen, besonders Ehegatten, hingewiesen, bei denen in dem Auftreten der Erkrankungen nicht länger als ca. 2 Jahre verflossen. Besonders Guelliot hat eine grössere Reihe von solchen Fällen zusammengestellt (Cancer à deux). Auch ich habe mehrere registrirt, wo eine unmittelbar folgende Erkrankung sich feststellen liess. Ausgeschlossen ist dabei freilich nicht, dass sich beide durch dieselbe Schädlichkeit in ihrer Umgebung inficirten. Als noch triftiger wurden Fälle von Contactcarcinomen angeführt bei ein und derselben Person, z. B. zwischen Ober- und Unterlippe, zwischen den Labien, zwischen Zunge und Magenschleimhaut, bei Operationswunden, Punktionskanälchen, der carcinomatösen Peritonitis, ferner Ansteckung zwischen Uteruskrebs und Eichel u. s. w., aber auch dies ist als Transplantation von lebenden Krebszellen gedeutet worden. — Nicht absolut beweisend sind auch die Impfresultate. Man hat eine grosse Reihe von Versuchen gemacht, den Krebs sowohl durch Impfung unter die Haut, in die Bauchhöhle, in die Leber, in die Lymphdrüsen, als auch durch Einpfropfung in die Schleimhäute von einer Thierart auf die andere zu übertragen. Trasbot erzielte in Hunderten von Versuchen kein positives Resultat. Unter Anderen Cazin's zahlreiche Experimente an Hunden und Ratten waren vergebens, ebenso Cadiot's und Gilbert's Ueberpflanzungen von einem Thier auf das andere negativ. Gratia und Liénaux wendeten



die verschiedensten Methoden der Uebertragung, auch Injectionen in die Venen, seröse Höhlen, subcutane Injection u. s. w. an, indess auch sie vermochten nicht den Krebs weder von Hund zu Hund, noch von Menschen auf Hunde zu überimpfen u. s. w. Dagegen ist gelungen die Uebertragung auf ein Thier derselben Gattung, wie Ratte auf Ratte (von Eiselsberg, Duplay), und Einheilung beim Menschen u. s. w. Aber auch das ist als Transplantation aufgefasst worden. Bei diesen so selten gelingenden Impfungsversuchen ist zu bedenken, dass auch bei den Coccidien der Kaninchenleber die Uebertragung durchaus nicht ohne Weiteres gelingt, dass Millionen Sarcosporidiensicheln, die man Hunden zu fressen giebt, dass die Injection geradezu von Reinculturen darstellenden Cysten des Schafoesophagus keine Infection verursachen, dass Fütterungsversuche mit Actinomycesgeschwülsten, dass ferner Infectionsversuche von Kartoffelknollen mit an Phytophtora infestans erkrankten Blättern nicht ohne Weiteres gelingen u. s. w., man muss annehmen, dass die Parasiten nicht mehr in dem Stadium sich befinden, in dem sie sofort übertragungsfähig sind und sich im Körper vermehren können, dass vielmehr die natürliche Infection sonst durch ein anderes Stadium (Dauerstadium) geschieht, wie ich dies in meiner Krebsabhandlung näher erörtert habe.

Mögen also die angeführten Punkte noch Zweifel an der parasitären Krebstheorie offen lassen, so erfährt dieselbe durch die beobachtete endemische Häufigkeit eine wichtige neue Stütze.

Die Thatsache, dass das procentische Verhältniss der Krebstodesfälle in manchen Localitäten ein abnorm hohes und auffallendes ist, dass sogar wie bei anderen Epidemieen ein plötzliches Ansteigen in gewissen Jahrgängen vorkommt, ist nach meiner Ansicht nur erklärlich durch die Annahme eines Parasiten, der in einer Gegend bessere Existenzbedingungen hat. Die Beobachtungen sind nicht mehr einzelne, sodass man an einen Zufall denken könnte, sondern mehrfach über verschiedene Länder verbreitet. Fabre Domergue in seinem umfangreichen Werk: „Les cancers épithéliaux“ (Paris 1898) nennt diese Untersuchungen über die „Épidemies de cancer“ sehr interessant und auf systematische Weise kritisch verfolgt, würden sie nicht ermangeln, eines Tages auf die noch so dunkle Frage von der Aetiologie des Krebses Licht zu werfen. Und in der That, man fasse ein Mal das Problem von dieser Seite an! Die Actien der parasitären Carcinomhypothese werden dadurch steigen. Die geographisch-statistische Methode[1] verbunden mit einer Enquete stellt weitere Bestäti-

[1] Diese geographisch-statistische Methode müsste nach meiner Ansicht auch gute Dienste leisten zur Aufklärung anderer dunkler Krankheiten. Da wo Krankheiten in vermehrter Häufigkeit vorkommen, wo sie endemisch sind, kann die Prüfung der umgebenden Verhältnisse, die Lebens- u. Nahrungsweise der Bewohner, ein



gungen in Aussicht. Die allgemeine Statistik der einzelnen Länder und Krankenanstalten kann hierbei nicht viel nützen; vielmehr ist dieselbe am Platz bei specieller Beobachtung einzelner Bezirke und Gemeinden mit sesshafter stationärer Bevölkerung. Bei uns in Deutschland hat man bisher diesen Carcinomendemieen sceptisch gegenüber gestanden. Aber es ist nothwendig, dass besonders von Seiten der praktischen Aerzte, die schon länger an einem Orte prakticiren, neue Localmittheilungen über Krebshäufigkeit veröffentlicht werden zur weiteren Stütze der parasitären Theorie. Es genügt jedoch nicht bloss allgemeine Schätzungen darüber zu publiciren, sondern bestimmte Angaben im procentischen Verhältniss. Man kann das Verhältniss berechnen in Bezug auf die Todesfälle überhaupt. Nach Finkelnburg's statistischen Tabellen kommt in Preussen auf ca. 40 Todesfälle 1 Krebstodesfall, das ist der Durchschnitt; darnach bezeichne ich ein Verhältniss 1 : 20 als häufig, von 1 : 10 als sehr häufig, dementsprechend = $2^1/_2$ Proc., = 5 Proc., = 10 Proc. So berechnet sich beispielsweise speciell für die abnorm hoch belasteten Orte

Cormeilles	= 15·0	Proc.
Grossobringen	= 13·0	„
Luckau, Kal. Vorst.	= 10·3	„

In anderer Veranschaulichung entfallen auf 1 Million Einwohner Todesfälle an Carcinom in Preussen 409; also 0·4 pro Mille.

Die allgemeine Statistik lehrt, dass die Carcinomsterblichkeit in den einzelnen Ländern verschieden ist. Es hat sich ferner gezeigt, dass in den einzelnen Provinzen und Bezirken eine locale Verschiedenheit herrscht. Das geographisch differente Verhalten ist zum Theil recht in die Augen springend. Es giebt Schwankungen von 1 : $2^1/_2$ und 1 : 4—5. Die Gründe für diese Erscheinung zu suchen, ist eine Aufgabe der Zukunft. Es wäre wünschenswerth, wenn ein grösseres Material recht baldigst in dem gewünschten Sinne geliefert werde. Zu bedauern ist, das von Seiten der Standesämter oft recht ungenaue Bezeichnungen als Todesursachen eingeschrieben werden, wie z. B. Gelbsucht, Wassersucht, Abzehrung etc. Mir sind eine Reihe von Fällen bekannt, wo eine Krankheit mit obigen Namen vermerkt wurde, die in der That ursprünglich ein Krebsleiden war. Es ist schliesslich erforderlich, dass auch die Statistik des Krebses über immer weitere Länder ausgedehnt, internationaler wird, um zu ersehen, in welchen Breiten der Erde derselbe vorkommt und wo nicht, im Hinblick auf das Vorkommen

Blick auf die endemischen Pflanzen- und Thierkrankheiten einen Fingerzeig geben. Kleine Orte und Gebiete gestatten einen besseren Ueberblick in sanitären Dingen. Eine Enquête über das geographisch abweichende Vorkommen des Diabetes mit Berücksichtigung bestimmter Fragen der Lebensweise, Trinkverhältnisse, des Verbrauchs gegorener Getränke u. s. w. könnte auch Licht bringen in das Dunkle der Aetiologie.



bestimmter Parasiten. Auch das wird für die Erforschung der Krebsätiologie von Nutzen sein. Erichsen behauptet, dass Krebs in kalten Gegenden unbekannt, in heissen wenig bekannt, in den Ländern der mittleren Zone am häufigsten sei. In Australien soll nach anderen Angaben wiederum der Krebs ausserordentlich oft vorkommen. Ich bin zur Zeit beschäftigt mit einer Karte der geographischen Vertheilung des Krebses auf der Erdoberfläche.

Bei den Beschreibungen von endemischer Carcinomfrequenz ist künftighin abgesehen von Alter, Geschlecht, Erblichkeit, Ansteckung, Einschleppung u. s. w. auf eine Reihe von Punkten zu achten, ob der Untergrund Thon oder Kalkstein enthält (Haviland), ob in der Umgebung von Häusern oder bestimmten Stadttheilen und Dörfern Gräben, Tümpel, Teiche, Buschwerk, Wald, Gehölz liegen, welche Art von Bäumen am Ufer stehen, ob dieselben von Gallen oder Krebs befallen sind, welche Blattkrankheiten (Wucherungen von Chytridiaceen) oder sonstige Krankheiten an ihnen existiren, ob speciell Erlen und an ihnen knotige Auswüchse an den Wurzeln sich finden, ob in den Gärten endemische Pflanzenkrankheiten (Kohlkropf) beobachtet werden, ob die Flussufer von Ueberschwemmungen heimgesucht sind, oder mit welchen Wasser die Gartenbeete künstlich zur Sommerszeit begossen werden, welcher Art die Wohnungs-, Berufs-, Nahrungs- und Trinkverhältnisse bei den betreffenden Bewohnern sind, welche Parasiten frei oder an Algen und Wasserthieren in Gräben leben, ob Mücken und Insecten an den Ufern des Wassers sich aufhalten und ob diese Parasiten beherbergen, ob etwa ein Theil des Dorfes oder der Stadt Krebsmehrsterblichkeit aufweist, ein anderer nicht, und welche Ursachen dieselben bedingen, ob Krebserkrankungen mehrfach zu einer besonderen Jahreszeit beobachtet werden, wie z. B. Miescher'sche Schläuche zu bestimmter Jahreszeit vorkommen, wie das Verhältniss zwischen Krebs und Tuberculose (Durchschnitt 1:4) in der dortigen Gegend ist, ob etwa besondere Arten von Krebs vorkommen,[1] ob Sarcome und in welchem Verhältniss zu Krebs dieselben auftreten u. s. w. Nebenbei sei bemerkt, dass in der Kalauer Vorstatd Luckaus wie auch sonst in der Umgegend Sarcome sehr selten sind. Von einem vermehrten Vorkommen von Sarcomen in einer bestimmten Gegend ist in der Litteratur nichts bekannt. Vor Allem ist aber auch ein Seitenblick auf die Krebserkrankungen bei Thieren in solchen Gegenden zu werfen. Von Krebs-

[1] Lubarsch, in den *Ergebnissen der allgemeinen pathologischen Morphologie u. Physiologie des Menschen u. der Thiere*, 1895, II. Abth., S. 374, sagt z. B.: dass die Endothelkrebse in Rostock sehr häufig sind. Nach seinen Erfahrungen kommen gerade in Rostock mannigfache abweichende Erscheinungen an bösartigen Neubildungen vor, und Tumoren, die an anderen Orten zu den Seltenheiten gehören, treten gerade in Mecklenburg relativ häufig auf.



geschwülsten der Hausthiere ist mir in der Kalauer Vorstadt nichts Näheres bekannt geworden. Ein älterer kranker Hund, der lediglich Grabenwasser zum Saufen bekam, zeigte bei der Oeffnung Carcinomknoten in der Leber. Gleichfalls will derartige Leberknoten ein dort wohnender Mann H. zuweilen gefunden haben, welcher ein professioneller Hundeschlächter war, dieselbe mit Vorliebe ass, aber auch hauptsächlich wegen des Hundefettes schlachtete, das von ihm als Volksmittel unserer Gegend gegen Lungenschwindsucht begehrt wurde. Sicheres darüber aber ist nicht bekannt. Nur bei B. Schuchardt: „Beispiele von häufigerem Vorkommen von Krebs in einzelnen Localitäten“ (S. 10) fand ich die Notiz: „Auch bei Thieren hat man ähnliche Beobachtungen gemacht.“ Cooper zu Chatteris (The Veterinarian, London 1869. Vol 42. p. 518) erwähnt 3 Fälle von Krebs der Parotis, der Submaxillardrüsen und der Zungen bei Kühen, welche sich auf einem $1^1/_2$ englische Meilen von Chatteris in Cambridgeshire gelegenen Landgute befanden.“ Erinnert sei ferner an die mehrfachen Krebserkrankungen von weissen Ratten (Klebs) und Mäusen (Morau). Es ist nothwendig, dass die Thierärzte in Zukunft mehr auf endemisches Krebsvorkommen achten.

Ueber Krebserkrankungen bei Hausthieren sind wir zur Zeit besser unterrichtet als früher, wenn auch unsere Kenntnisse vielfach lückenhaft erscheinen. Noch im Anfang dieses Jahrhunderts behauptet Otto in seinem Handbuch der pathologischen Anatomie, dass Krebs bei Thieren überhaupt nicht vorkomme. Zur Orientirung über die Krebsverhältnisse bei Thieren mögen hier folgende kurze Bemerkungen Platz finden. Bei Kaltblütern ist bis jetzt der Krebs nicht beobachtet, bei Vögeln nur selten. Nach Siedamgrotzky u. A. erkranken Hühner an Ovarialkrebs. Hauptsächlich befällt er Säugethiere, wie z. B. Pferd, Rind, Schaf, Schwein, Ziege, Katze, Hund, Ratte, Maus. Früher betonte man in der Aetiologie des Carcinoms den Unterschied von Carnivoren und Herbivoren, er sei ein Vorrecht der Fleischfresser. Es hiess, das Pflanzenfresser wie Pferd so gut wie gar nicht krebskrank würden. Das hat sich als ein Irrthum herausgestellt. Max Casper in seiner kürzlich erschienenen, sehr zeitgemässen Pathologie der Geschwülste bei Thieren bezeichnet dies als eine ganz unrichtige, in medicinischen Lehrbücher wiederkehrende Behauptung. Bei Pflanzenfressern ist Krebs durchaus nicht so selten.[1] Nach der

[1] Auch Vegetarianer sind durchaus nicht vor Krebs geschützt. So fand Hendley unter 102 Krebskranken, die er in Ferron behandelte, 61, welche einer strengen Vegetarianerkost angehörten. In Betreff des Factums, dass gerade in Grossstädten, welche sich doch der besten hygienischen Verhältnisse in Bezug auf Wohnung, Fleisch, Trinkwasser u. s. w. erfreuen, die Krebserkrankungen so häufig sind, habe ich die Vermuthung ausgesprochen, dass diese Frequenz vielleicht mit dem vermehrten Gemüseessen zusammenhängt. Rohe Gemüse werden in Massen viel mehr als früher



Sectionsstatistik ist der Hund das Thier, bei dem er am meisten angetroffen wird. Unter allen bei ihm vorkommenden Neubildungen sind mit Krebs notirt 40 Proc. (Johne 52 Proc.), Pferde und Rinder weniger (22 Proc. und 8 Proc.). Nach klinischen Beobachtungen entfallen auf Hund 4 Proc., Pferd 1·3 Proc., Rind 2 Proc. Bei Hunden überwiegt das Carcinom, während bei Pferden und Rindern das umgekehrte Verhältniss statt hat. Sarcome, besonders Melanosarcome, sind bei Thieren im Allgemeinen bösartiger als Carcinome. Während die Wirkung des Krebses auf die Nachbarschaft und auf den Gesammtorganismus, die Metastasenbildung u. s. w. im Wesentlichen dieselbe ist, wie beim Menschen, ist der topographische Sitz des Carcinoms beim Thier sehr abweichend. Weniger der Digestions- und Respirationsapparat, als die äussere Haut und der Urogenitaltractus bilden einen Boden für den Krebs. Bei Menschen sind Magen-, Uterus-, Lippen-, Zungenkrebse häufig; bei Thieren ist Magenkrebs ausserordentlich selten (bei Hunden nur einmal sicher constatirt), ebenso sind selten Carcinome an Uterus, Vagina, Ovarien, Lippen, Zunge, Pharynx, Oesophagus u. s. w. Lieblingsstellen für primären Krebs bei Thieren sind Nieren, Mamma, Kieferhöhle, Schilddrüse, After, Haut, Lymphdrüsen, Hoden. Speciell bei Hunden sind der Reihe nach Carcinome gefunden am Kopf (Ohr, Augenlider), Rücken, Schweifwurzel, Scrotum, Praeputium, After, Scheideneingang, Leber (bei älteren Hunden), Lungen, Mamma bei Hündinnen. Auch bei Thieren zeigt sich, dass mit dem zunehmenden Alter der Krebs häufiger auftritt, nach Fröhner's Statistik tritt er beim Hund nicht unter 2 Jahren auf. Bei Rindern, Schweinen u. s. w. ist zu bedenken, dass sie wahrscheinlich weniger angetroffen werden, weil diese Thiere meist jung geschlachtet werden. Ueber Vererbung, Geschlecht ist bisher nichts Sicheres bekannt.

Wenn man diese Verhältnisse bei Thieren ins Auge fasst, in welchem Lichte erscheinen dann die Ausdrücke: Der Krebs ist eine Krankheit der Civilisation, der wohlhabenden Leute, zusammenhängend mit dem gesteigerten Luxus, der nervösen Reizbarkeit. Die unbestimmten Bezeichnungen einer Innervationsstörung im Gewebe, der Störung des normalen Gleichgewichts der Zellenkräfte, der neoplastischen Zelle mit ihrer gesteigerten Vermehrungsfähigkeit auf Grund einer Störung der „vitalen

---

nach den Grossstädten geschafft, wie Salat, Radieschen, Erdbeeren, Obst u. s. w. Diesem hat man noch nicht die gehörige hygienische Aufmerksamkeit geschenkt. Sie sind vielfach mit Ackererde verunreinigt, und selbst gewaschen kann man diese nicht rein nennen, nicht steril im Sinne des Bakteriologen. Gerade die feineren Gemüsesorten (Brunnenkresse, Endiviensalat u. s. w.) werden viel in Grossstädten gegessen. Nach einer Statistik von Steiner bezüglich des Zungenkrebses zeigte sich, dass er in 70 Procent bei Angehörigen der besseren Stände angetroffen wird.



Induction" (Bard), der abgespaltenen Zellen aus dem organischen Verbande u. s. w. geben uns keinen Aufschluss über das, was reizt, zur schrankenlosen Wucherung des Epithels anregt — kurz, was im Stande ist, die thierische Gewebszelle zu einer infectiösen — das Hauptcriterium der malignen Tumoren — umzuformen. Aussichtsvoller erscheint uns der Weg, den die parasitäre Theorie vorschreibt, genetisch auf dem Wege des Experimentes eine typische Krebsgeschwulst zu erzeugen, sowie in ihrem Wachsthum und in ihrer Ausbreitung zu verfolgen. Die Kenntniss der thierischen Krebse drängt uns darauf hin, diejenigen Thiere, schon ältere, als Versuchsthiere zu benutzen, bei welchen auch sonst Krebs bezeugt ist und die dafür empfänglich sind. In dieser Beziehung ist man besser daran, als bei der Syphilis, die bis jetzt des Thierversuchs spottet.

Ich bin im Allgemeinen zu folgender Ansicht über den Krebs gekommen. Der Krebserreger ist in der mittleren Zone weit verbreitet, in gewissen Localitäten, wo günstige Bedingungen zu seiner Existenz herrschen, in grösserer Häufigkeit. Man begreift anfangs nicht, warum bei Carcinomendemieen neben dem Wasser Gehölz oder Waldung eine Rolle spielen sollen, aber beim Vertiefen in diese Frage macht der Umstand, dass mit dem Hineinfallen der Blätter auch Parasiten in das Wasser gelangen, den Infectionsmodus begreiflicher. Wahrscheinlicher Träger des Parasiten ist das Wasser und der Erdboden, sowie damit verunreinigtes rohes Gemüse, Obst, Geschirr u. s. w. Die Infection erfolgt durch ein Dauerstadium desselben, im Körper existirt er im vegetativen Stadium. Der Parasit muss in der freien Natur mehr vorkommen, als wir zur Zeit denken. Während im Allgemeinen unter ca. 2000 Menschen einer von Krebs befallen wird, kommt schon auf ca. 500 Menschen ein Tuberculosefall. Die Erkrankungsmöglichkeit ist also für Tuberculose im Allgemeinen ca. viermal grösser als für Krebs. Eine Ansteckung durch die Luft scheint bei Krebs ausgeschlossen zu sein. Die Tuberculose wird entschieden durch Absonderung des Schwindsüchtigen, durch Milch kranker Thiere u. s. w. auf Gesunde übertragen, aber das kann verhältnissmässig nur eine Quote sein. Davos, Görbersdorf u. s. w. sind für die Umgebung keine Krankheitsheerde geworden trotz massenhafter Absetzung von Sputis. Die Beobachtungen der Praxis fordert noch eine andere Entstehungsweise vielleicht durch ein uns noch unbekanntes Entwickelungsstadium in der freien Natur, welches bekannt gewordene tuberkelbacillenähnliche Pilze der letzten Zeit unserer Erkenntniss näher zu bringen scheinen. Bollinger sagt wohl mit Recht, dass bei der grossen Verbreitung des Tuberculoseerregers kein Mensch sein Leben beschliesse, ohne nicht öfters im Leben denselben sich incorperirt zu haben. Aehnlich mag es vielleicht beim Krebs sein, wenn auch nicht so häufig. Nicht bei jedem Menschen findet der Krebserreger



einen günstigen Nährboden. Eine Reihe von Beobachtungen bei Zusammenwohnenden, besonders zwischen Ehegatten, sprechen allerdings auch dafür, dass eine Ansteckung von Person zu Person möglich ist. — Absonderungen von Wunden, Erbrechen bei Magencarcinom u. s. w. sind ja auch da, aber es ist nicht ausgeschlossen, dass eine Häufung von Fällen in bestimmten Häusern ihren Grund haben kann in Verhältnissen ausserhalb des Hauses selbst, wie z. B. im dazu gehörigen Wasser, in Erzeugnissen des Gartens u. s. w. Ob Wanzen Zwischenwirthe? Das muss die Zukunft aufklären.

Der Krebserreger siedelt sich an auf der äusseren Haut, wo ein Epithelverlust, eine Schrunde, eine entzündliche Reizung u. s. w. vorliegt. Es ist allerdings möglich, dass von einer einzigen inficirten Zelle der Tumor ausgeht, wie ja auch die metastatischen Knoten aus einer Zelle durch Proliferation derselben sich bilden. Nach Analogie bei Pflanzenepithelschmarotzern ist anzunehmen, dass durch den specifischen Reiz von Stoffwechselproducten eine Einwirkung auf die benachbarten Zellen geschieht, diese zur Proliferation angeregt werden und wiederum infectiös wirken. Geschwulststückchen der Kohlhernien sind nach meinen Transplantationsversuchen ansteckend, obwohl die Parasiten im Innern der Zelle nicht zu erkennen sind.[1] Beim Hund, der mit Erde und Wasser viel in Berührung kommt, sehen wir Krebs an Ohren, Schweifwurzel, Scrotum, Praeputium, After, Scheideneingang u. s. w. entstehen. — Durch Wasser, Nahrung und rohes Gemüse gelangt er in das Innere des Verdauungstractus, dort sich local an Stellen festsetzend, die von Natur durch mechanische Verhältnisse leicht vulnerables Epithel haben, die katarrhalisch afficirt sind, oder in den Blutstrom gerathend nach tieferem Eindringen in die Schleimhaut, hier und da an den verschiedensten Stellen des Körpers haften bleibend, unter denen einige sich als Predilectionssitze erweisen. Dies mag in letzter Linie vielleicht mechanisch in Circulationsverhältnissen u. s. w. seinen Grund haben. Das unabhängig von einander auftretende Vorkommen von mehreren Carcinomen liesse sich durch das Hineingelangen und Ansiedelung mehrerer Keime besser erklären. Auch ist nicht ausgeschlossen, dass in eine andere gutartige Geschwulst zuweilen ein Krebskeim hineingelangt, wie in eine Narbe und dergl.

[1] Sehr bemerkenswerth sind Beyerinck's Untersuchungen über die Wirkung von Enzymen, dass ungeformte, keine Mikroben enthaltende Flüssigkeiten, welche Pflanzenkrankheiten erzeugen, sich aus der kranken Pflanze gewinnen, ausserhalb derselben aufbewahren lassen, und bei Infection gesunder Pflanzen in diesen die gleiche Krankheit erzeugen. Dies würde ein Licht werfen auf manche Erscheinungen bei der Carcinose, insofern eine verschlagene Zelle nicht nothwendig mit einem Parasitenkeim beladen sein muss, auch der Mangel an sogenannten Einschlüssen in manchen Krebsen erklärlich wäre.

Der Krebserreger kann ganz kräftige und gesunde Leute befallen, das lehrt die Erfahrung; aber entschieden auch mit Vorliebe solche, welche durch besondere vulnerable Haut- und Schleimhautverhältnisse und Körpersäfte dazu disponirt sind (familiäre Disposition). Eine directe fötale Vererbung der Pilze, wie dies bei der Tuberculose beobachtet ist, scheint beim Carcinom nicht stattzuhaben. Dagegen spricht auch, dass Carcinom nicht angeboren und im kindlichen Alter so selten vorkommt, während Sarcome bei jungen Thieren angetroffen werden und sogar angeboren sind. Es gehört dazu eine herabgesetzte Widerstandsfähigkeit des Epithels. Analog zeigt sich bei Pflanzenkrankheiten, dass manche Parasiten erst der Pflanze beikommen können, wenn das Epithel nicht mehr so vollsaftig, weniger resistent sich erweist. Das, was eigentlich Disposition ist, ist uns noch sehr unbekannt, aber ich glaube, bei keiner Krankheit deckt sich vielleicht so wie beim Krebs das, was man Disposition nennt, mit dem jeweiligen Zustand des Epithels.

Vortheilhaft sind zweifellos für die Ansiedelung prädisponirende Momente, wie Katarrhe der Schleimhäute, Stellen, die mechanisch oder chemisch gereizt werden (Alkoholismus), Wunden, Geschwüre, Eczeme u. s. w. Es ist a priori kaum anzunehmen, und wenn noch so viele post hoc ergo propter hoc gesammelt werden, dass ein einmaliger Schlag, Stoss, Quetschung u. s. w. oder ein chronischer intermittirender Reiz (Hellin) direct einen Krebs erzeugen kann, oder dass an der Stelle des Stosses gerade ein abgesprengter Keim oder jedesmal schon eine latente Geschwulst vorhanden sein soll, wohl aber ist es erklärlich, dass durch ein Trauma eine Gewebsveränderung, ein Blutaustritt, eine Continuitätsstörung der Schleimhaut, Veränderung der Circulationsverhältnisse in der Lymph- und Blutbahn gesetzt wird, an der der Parasit leichter haften und sich ansiedeln kann. Man kann sich denken, dass durch eine Erschütterung und dergl. eine Zelle zur Proliferation angereizt wird, schwer aber, warum solche Zellen, an einen anderen Ort fortgeschwemmt, nicht auch resorbirt werden, wie experimentell injicirtes Epithel, sondern einen infectiösen Charakter annehmen. Daran ist festzuhalten. Das ist ein erheblicher Unterschied. Sodann treten nicht in allen Fällen von Schlägen oder Traumen Carcinome ein, was schon auffällt, ferner Schläge auf die Brüste von Ratten, Einpinselung von Theer auf die Mamma von Hündinnen, Epithelverlagerungen auf Wunden, wo doch eine Loslösung aus einer Zellgruppe stattfindet u. s. w., haben experimentell keinen Krebs erzeugt und wie müssten Hunde, Ochsen und Pferde von Carcinomen wimmeln, wenn Schläge und Traumen directe Krebserzeuger sein sollten! Man kann sich die Sache auch anders vorstellen. Wir wissen bakteriologisch, dass nicht selten pathogene Pilze in gesunden Personen gefunden werden. Wenn



nun in der That Krebskeime viel öfter dem Körper einverleibt werden, als wir zur Zeit denken, so ist es wohl möglich, dass ähnlich wie z. B. bei der Aktinomykose wo in den Mandelkrypten der Schweine sehr oft Aktinomyceswucherungen vorkommen, nach Ponfik's Ausdruck „der Parasit nur auf eine Einbruchspforte lauert". Von den Sporozoëninfectionen ist bekannt, dass sie eine Zeit lang in geringer Zahl unschädlich sein können, bis sie auf einmal durch günstige Zustände sich vermehren und einen deletären Charakter ausüben. Ganz unaufgeklärt ist noch immer das Vorkommen der Russel'schen Fuchsinkörperchen im normalen und pathologischen Gewebe; nach meiner Ansicht sind es ebensowenig Degenerationsproducte wie die Molluskumkörperchen. Man fragt sich, warum finden sich bei den Thieren so selten Magen- und Uteruskrebs? Sind dort vielleicht viel seltener Catarrhe vorhanden, welche begünstigende Ansiedelungsmomente darstellen? Es ist klar, dass solche vergleichende Fragen ein Hand in Hand Gehen mit den carcinomatösen Verhältnissen bei Thieren und Pflanzen so manchen Fingerzeig für die weitere Krebsforschung abwerfen werden.

Gegenüber der Thatsache, dass die Krebsfrequenz zweifellos im Zunehmen begriffen ist, dass dieselbe das Volkswohl auf das Empfindlichste schädigt, dass die Operation oft nur relativen Nutzen bringt und sehr oft zu spät einsetzt, dass wegen seines dunklen Wesens der Laie wie der Arzt sich nicht vor dem Krebs schützen kann, ist eine energische Bekämpfung desselben ebenso nothwendig, wie zur Zeit bei der Tuberculose. Wir leben in Bezug auf die Krebsforschung in einer Zeit, die vielleicht der ähnlich ist vor der Entdeckung des Tuberculoseerregers. Ein Theil der Forscher ist durch Experimente, mikroskopische Untersuchungen und statistische Beobachtungen von der parasitären Theorie überzeugt. Es fehlt die letzte Entscheidung. Diese aber könnte schneller herbeigeführt werden durch eine einheitliche, systematische Forschungsmethode. Behufs dessen halte ich es für empfehlenswerth, wenn sich eine besondere Gesellschaft für Krebsforschung bildete, wie sich in Italien eine solche zur Erforschung der Malaria gebildet hat. Vor Allem aber ist ein onkologisches Laboratorium nothwendig, in dem die einschlägigen Fragen experimentell an Thieren geprüft und die bisherigen Erfahrungen über tumorbildende Eigenschaften von Parasiten weiter verwerthet werden können. Wo der Staat nicht sogleich eingreift, da ist die Hülfe von Gönnern der Wissenschaft durch private Zuwendungen indicirt. In anderen Ländern hört man so oft von grossen Geldspenden zu wissenschaftlichen Zwecken. Lord Jveagh schenkte vor Kurzem dem Jenner'schen Institut für Preventivmedicin 250000 Lstr. zur bakteriologischen Forschung in England. Bei



uns hört man selten davon. Mögen diese Beispiele auch in unserem Vaterlande Nachahmung finden. Zeitgemäss wäre wahrlich die Einrichtung eines Instituts zur Erforschung der malignen Geschwülste überhaupt, welches mit Versuchsthieren und allen Hilfsmitteln der modernen Untersuchungsmethoden ausgerüstet ist, um endgültig der Natur ihr Geheimniss abzuringen. Bei der ausserordentlichen Wichtigkeit der Krebsfrage wäre auch die Errichtung eines diesen Zwecken dienenden „Nobelinstitutes" wohl in Erwägung zu ziehen.

[Aus der medicinischen Klinik der Universität Breslau.]

Schwankungen des Blutalkalescenz-Gehaltes nach Einverleibung von Toxinen und Antitoxinen bei normaler und bei künstlich gesteigerter Temperatur.

Von

Dr. **Karfunkel**
in Bad Cudowa.

Seitdem eine Reihe auffälliger Thatsachen für die Heilkraft des Fiebers als ein der Bekämpfung der eingedrungenen Krankheit günstiges Moment spricht,[1] hat sich das Interesse der Rolle der Schutzkräfte zugewendet, welche vermöge der Anwesenheit direct bakterieid wirkender Substanzen im Stande sind, den Infectionserregern einen Wachsthumswiderstand entgegen zu setzen.

Diese im Blute stets vorräthigen Abwehrstoffe der Organismus, die „Alexine“ Buchners,[2] erhalten im Augenblicke der erfolgten Infection durch die Leukocyten Hülfskräfte, indem die chemotaktische Wirkung der Bakterienproducte auf die Leukocyten zu einer Vermehrung der Zahl der weissen Blutkörperchen führt.

[1] a) Wilh. Filehne, Zur Frage nach dem Heilwerth des Fiebers. Virchow's *Archiv*. Bd. CXXXI. — b) Derselbe, On the action of heat and cold on Erysipelas. Experiments carried ont in the Pathological Laboratory, Cambridge-Procedings of the Phys. Society. Ref. *Bakter*. Bd. XVII. — c) Rovighi, L'influenza del riscaldamento et del raffredamento del corpore supra alcuni processi febrili. Ref. *Centralblatt für Bakteriologie*. Bd. VII. — d) Walther, Ueber den Einfluss von künstlichem Fieber auf die mit Fränkel-Weichselbaum'schen Pneumokokken inficirten Thiere. Ref. *Ebenda*. Bd. IX. — e) Wagner, Zur Lehre der Bedeutung der Temperatur bei Infectionskrankheiten. Ref. *Ebenda*. Bd. IX. — f) Hildebrandt,
— g) Fodor, *Centralblatt für Bakteriologie*. 1895. Bd. XVII. Nr. 7 u. 8. — h) Loewy-Richter, *Deutsche med. Wochenschrift*. 1895. Nr. 15.

[2] Buchner, *Archiv für Hygiene*. Bd. XVII.



Dass diese Leukocytose in der That ein mächtiges Schutzmittel des Körpers gegen die stattgefundene Invasion von Krankheitserregern darstellt, ist klinisch und experimentell einwandsfrei erwiesen.[1]

Ausser den im allgemeinen bei jeder Infection in Kraft tretenden Schutzmitteln des Organismus, den Alexinen und der Leukocytose, sind im Blutserum specifisch immunisirter Thiere specifische Stoffe enthalten, welche eben nur ausschliesslich gegen die Krankheit Schutz gewähren, gegen welche die Thiere immunisirt sind. Zu diesen Schutzkörpern gehören die Pfeiffer'schen „Antikörper" und die „Antitoxine".

Den Einfluss künstlich gesteigerter Temperaturen auf das Verhalten der Pfeiffer'schen Antikörper hat zuerst Kast[2] untersucht und gefunden, dass durch Erhöhung der Körpertemperaturen eine deutlich günstigere Wirkung dieser Widerstandskräfte gegen die experimentell erzeugte Infection zu erzielen ist.

Den Einfluss künstlicher Temperatursteigerungen auf das Verhalten der Leukocyten[3] hat nach den zum Theil widersprechenden Angaben Rovighi's,[3a] Loewit's,[3b] sowie nach den Untersuchungen von Goldscheider und Jacob,[3c] Werhowsky[3d] u. A. m., Nepilly[4] in der Kast'schen Klinik untersucht. Der Verfasser kommt zu dem Schlusse, dass das Entstehen und der Verlauf einer durch eine Infectionskrankheit hervorgerufenen Hyperleukocytose durch künstlich gesteigerte Körpertemperaturen nicht beeinflusst, dass demnach die Entfaltung der Schutzvorrichtung, welche dem thierischen Körper in der Hyperleukocytose zur Verfügung steht, keineswegs gehemmt wird.

[1] a) Virchow, *100 Jahre allgemeiner Pathologie.* Berlin 1895. — b) Loewy-Richter, Zur Biologie der Leukocyten. Virchow's *Archiv.* 1898. Bd. CLI. — c) Dieselben, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1895. Nr. 15. — d) Wooldridge, nach Metschnikoff, *Immunität.* 1897. — e) Grammatschikoff, *Annales de l'Institut Pasteur.* 1893. — f) Pawlowsky, *Mittheil. auf dem XI. internat. Congress.* (d—f citirt nach Loewy-Richter, siehe unter b.) — g) Levy, *Archiv für exper. Pathologie.* 1895. — h) Goldscheider, *Discussion im Verein für innere Medicin.* 1895. — i) Jacob, *Zeitschrift für klin. Medicin.* 1896. Bd. XXX. S. 447. — k) Hahn, *Archiv für Hygiene.* 1896. Bd. XXV. — l) Blumreich und Jacobi, *Berliner klin. Wochenschrift.* 1897. — m) van de Velde, *La Cellule.* Bd. X, 2. — n) Dehnys, *Ebenda.* Bd. X, 1. — o) Bordet, Sur la mode d'action des sérums préventive. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1896. Ref. *Centralbl. f. Bakteriol.* 1896.

[2] Kast, *Verhandlungen des XIV. Congresses für innere Medicin.*

[3] a) Rovighi, L'influenza della temperatura del corpo sulla leucocytosi. Citirt nach Virchow-Hirsch. 1893. I. S. 284. — b) Loewit, *Studien zur Physiologie und Pathologie des Blutes.* 1892. — c) Goldscheider und Jacob, *Zeitschrift für klin. Medicin.* Bd. XXV. — d) Werhowsky, Untersuchungen über die Wirkung erhöhter Eigenwärme auf den Organismus. Ziegler's *Beiträge.* Bd. XVIII.

[4] Nepilly, Ueber den Einfluss künstlicher Temperatursteigerungen auf das Verhalten der Leukocyten. *Dissertation.* Breslau 1896.



Als Ergänzung der Nepilly'schen Thierversuche hat Paech[1] im gleichen Laboratorium das Verhalten der Leukocytose unter erhöhten Temperaturen bei Diphtherie beobachtet, im Zusammenhang mit der in seinen Thierversuchen im Vordergrund stehenden Frage, ob die Wirksamkeit der Antitoxine durch Steigerung der Körpertemperatur günstig resp. ungünstig beeinflusst wird. Paech bestätigt die Ergebnisse Nepilly's und gelangt zu dem Resultate, dass erhöhte Körpertemperaturen sowohl auf den Verlauf einer, ohne Antitoxin-Injection behandelten Diphtherie als auch auf die Antitoxin-Wirkung bei der experimentellen Diphtherie-Infection einen günstigen Einfluss ausüben.

In den genannten Arbeiten ist somit die Einwirkung der Temperatur-Steigerungen auf die Schutzkräfte des Organismus, auf das Verhalten der Pfeiffer'schen Antikörper, auf die Antitoxine, sowie auf die Anzahl der Leukocyten geprüft worden.

Allen diesen Fragen reiht sich die Aufgabe der vorliegenden Arbeit an, welche die Schwankungen des Blutalkalescenz-Gehaltes nach Einverleibung von Toxinen und Antitoxinen bei normaler, sowie bei künstlich gesteigerter Körpertemperatur feststellen soll.

Dem Grade der Gesammtalkalescenz des Blutes im Verlaufe acuter Infectionskrankheiten ist in zahlreichen Arbeiten, welche sich besonders in der neueren Zeit häuften, ein reges Interesse entgegengebracht worden, ohne dass sich ein einheitliches Resultat erzielen liess.

Ganz analog den gegensätzlichen Ergebnissen und den demzufolge widersprechenden Anschauungen über das Fieber überhaupt — nach den älteren Autoren als einen den Körper schädigenden Process,[2] nach den neueren Ansichten als eine reactive Abwehr- und Schutzvorrichtung[3] — stehen die nach den älteren Verfahren gewonnenen Resultate der Alkalescenzmessungen des Blutes im schroffen Gegensatze zu den nach modernen Methoden ermittelten Werthen.

Angesichts der vielen ausführlichen Litteratur-Zusammenstellungen, welche besonders in einzelnen umfangreichen Arbeiten[4] niedergelegt sind,

---

[1] Paech, Ueber die Einwirkung von Fiebertemperaturen auf Leukocytose und Antitoxinwirkung bei der Diphtherie. *Dissertation.* Breslau 1897.

[2] Siehe Filehne S. 149 Note. Ferner Liebermeister, *Handbuch der Pathol. und Therapie des Fiebers.* Leipzig 1875. — Behandlung des Fiebers. Volkmann's *Vorträge.* Nr. 31. — Gegen die Antipyrese: Naunyn (*Archiv für exper. Path. und Pharmakologie.* Bd. XVIII). — Unverricht u. A. m.

[3] Vgl. Note 1 auf S. 150.

[4] a) Limbeck, *Grundriss einer klin. Pathologie des Blutes.* Jena 1896. — b) Grawitz, *Klinische Pathologie des Blutes.* 1896. — c) Loewit, *Vorlesungen*



genügt es wohl, an dieser Stelle auf die verschiedenen, älteren Untersuchungsmethoden mit ihren vielfach in Vorschlag gebrachten Modificationen hinzuweisen und die aus ihnen hervorgegangenen Resultate zusammenzufassen.

Zunächst ergab die gasanalytische CO_2-Bestimmung allgemein im Fieber ein Verminderung der aus dem Blute auspumpbaren Kohlensäure,[1] welche Thatsache Walter im Sinne einer Alkalescenz-Herabsetzung des Blutes gedeutet hat.[2] Der zweite, sehr oft begangene Weg der Alkalescenz-Messungen des Blutes besteht in der directen Titration desselben.[3] Die Resultate dieser Methode gipfeln in dem Satze: Im Fieber ist die gesammte Blutalkalescenz regelmässig herabgesetzt.

Die differenten Punkte, welche man zur Klärung der Frage nach der Quelle der im Fieber sinkenden Blutalkalescenz, resp. der CO_2-Verminderung heranzog, sind, mit den späteren Folgerungen und Anschauungen verglichen, von grossem Interesse.

Zum Theil glaubte man, „dass Gewebszerfall als solcher, mit mangelhafter Oxydation der Zerfallsproducte, die Bildung subacider Substanzen begünstigt.“ Kraus dachte an den Zerfall der roten Blutkörperchen.

Der nicht ganz zu leugnende Einfluss der Ueberhitzung[4] kann bei der Zunahme der sauren Stoffwechselproducte als ausschliessliche Ursache nicht gelten, weil mit der Steigerung der Temperatur allein die nach der Entfieberung gewonnenen CO_2-Mengen nicht vereinbar erscheinen. (Geppert, Kraus.)

über allgemeine Pathologie. Jena 1897. — d) Biernacki, *Zeitschrift für klinische Medicin.* 1896. Bd. XXXI. — *Münchener med. Wochenschrift.* 1896. Nr. 28 u. 29.

[1] a) Jacquet, Parallelismus der CO_2- u. der Alkalescenz-Bestimmung im Blute. *Archiv für exper. Pathologie u. Pharmakologie.* Bd. XXX. S. 317. — b) Geppert, *Zeitschrift für klin. Medicin.* Bd. II. S. 364. — c) Minkowski, *Archiv für exper. Pathologie und Pharmakologie.* Bd. XIX. S. 209 u. 233. — d) Kraus, *Ebenda.* Bd. XXVI. — e) H. Meyer, *Ebenda.* Bd. XIV u. XVII. — f) Senator, *Untersuchungen über den fieberhaften Process.* Berlin 1873. — g) Klemperer, *Charité-Annalen.* Bd. XV. S. 151.

[2] Dagegen: [CO_2 im Blute absorbirt, an Alkalien und Eiweisskörper (Hämoglobin, Globulin gebunden)] a) Bohr *Festschrift* für C. Ludwig. 1887. — b) Torup *Kohlensäureverbindungen im Blute.* Kopenhagen 1887. — c) Lehmann (Bestätigung). Pflüger's *Archiv.* Bd. LVIII.

[3] a) Kraus, *Archiv für exper. Pathologie und Pharmakologie.* Bd. XXVI. — b) Landois, c) v. Jaksch, d) Freudberg, } *Zeitschrift für klin. Medicin.* Bd. XIII. und *Klin. Diagnostik.* 1889. 2. Aufl. S. 3. Virchow's *Archiv.* 1891. Bd. CXXV. S. 566. e) Zuntz, *Beiträge zur Physiologie des Blutes.* 1868. S. 13. — f) Winternitz, *Zeitschrift für physiol. Chemie.* Bd. XV. — g) Tauszk, *Ungar. Archiv f. Medicin.* 1895. Bd. III. p. 359. — h) Drouin, *Compt. rend. de l'ac. de sc.* T. CXI. p. 828.

[4] Matthieu et Urbain, *Arch. de phys.* T. IV. p. 447. (Erhitzung).



Minkowsky[1] legte auf den zum Theil positiv gelungenen Nachweis von Milchsäure im Blute Gewicht, welcher Befund mit der von Lehmann[2] nachgewiesenen Verbrennung der Milchsäure zu CO_2 im Körper in grösseren Mengen im Widerspruch steht.

Zum directen Gegensatz mit allen bisherigen Ergebnissen führen nun die den neueren Verfahren entlehnten Werthe.

Limbeck und Steindler[3], A. Loewy[4] und Schultzenstein[5] haben unabhängig in eigenen Untersuchungsmethoden im Fieber nicht nur keine herabgesetzten Alkalescenz-Werthe gefunden, sondern zum Theil normale, meistens sogar deutlich erhöhte. Insbesondere hat das Loewy-(Zuntz)'sche Verfahren der directen Titrirung lackfarbenen Blutes gegen Lacmod, zweifellos auf gut durchdachter chemischer Basis, der Beurtheilung des Werthes der Blutalkalescenz-Bestimmungen neue Wege erschlossen.

In sehr oft wiederholten Messungen bei stets gut übereinstimmenden Resultaten kommen auch Loewy[6] und Richter[6] zu dem Schlusse, dass im Fieber die Gesammtalkalescenz des Blutes gegen den normalen Werth nicht sinkt, sondern beträchtlich gesteigert ist.

Doch erst der weiterhin von den beiden Autoren experimentell erbrachte Nachweis eines kausalen Zusammenhanges zwischen den Grössen der Blutalkalescenz und der Zahl der Leukocyten, von deren künstlich erzeugten Schwankungen sich die Prognose im Verlaufe acuter Infectionskrankheiten abhängig [7] u. [8] erweist, rückt den im Uebrigen seiner klinischen Bedeutung noch vollständig unklaren Werth der Alkalescenzbestimmungen unserem Verständnisse wesentlich näher.

Unter der Annahme einer solchen gegenseitigen Beziehung lehnt sich die Thatsache der im Fieber vermehrten Blutalkalescenz der modernen Auffassung des Wesens der erhöhten Temperaturen eng an und reiht sich als neues Glied der Kette der eingehend diskutirten Fragen nach der

---

[1] Vgl. Note 1[c] auf vorstehender Seite.

[2] Vgl. Note 1[g] auf vorstehender Seite.

[3] Limbeck und Steindler, *Centralblatt für innere Medicin.* 1895. Nr. 27.

[4] A. Loewy, *Centralblatt für die med. Wissenschaften.* 1894. Nr. 45. S. 785 und Pflüger's *Archiv.* Bd. LVIII. — Neuerdings Modification von C. S. Engel *Berliner klin. Wochenschrift.* 1898. Nr. 14.

[5] Schultzenstein, *Centralblatt für die med. Wissenschaften.* 1894. S. 801. *Dissertation.* Greifswald.

[6] A. a. O.

[7] A. a. O.

[8] Loewy-Richter, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1895. Nr. 33.



Heranziehung der Schutzkräfte des fiebernden Organismus gegen die Infectionserreger und ihre giftigen Stoffwechselproducte ein.

Ein Theil moderner Arbeiten schien auch diese neuen Befunde Loewy-Richters und die aus ihnen hergeleiteten Ansichten zu bestätigen.

So fand Strauss[1] zwei Mal im Stadium vermehrter Leukocytenzahl deutliche Alkalescenz-Steigerungen.

Schon früher hatte Fodor[2] darauf hingewiesen, dass der Grad der Alkalescenz des Gesammtblutes, sowie die Fähigkeit des Organismus, nach der Infection die Blutalkalescenz mit entsprechender Intensität zu steigern. von wesentlichem Einfluss auf die Immunität, resp. Disposition der Individuen seien.

Endlich konnte auch Jacob[3] die Thatsache bestätigen, dass im Stadium der Hyperleukocytose inficirte Thiere erhalten bleiben, auch wenn das 3—4 fache der letalen Dosis injicirt wird.

Aber nicht nur gegen die Resultate Loewy-Richter's, sondern auch gegen die aus ihnen resultirenden Schlüsse haben z. T. Strauss, besonders aber Goldscheider und Jacob,[4] und Caro[5] lebhaften Widerspruch erhoben, ferner auch Hahn.[6] In Controlversuchen hat Jacob in keinem einzigen Falle weder bei Hypo- noch bei Hyperleukocytose einen Alkalescenzunterschied finden können.

Derselbe leugnet demzufolge jeden Zusammenhang der Blutalkalescenz-Erhöhung mit der Veränderung der Anzahl der weissen Blutkörperchen, ebenso wie Caro diese Beziehungen Angesichts seiner sehr geringfügigen, vorübergehenden Alkalescenz-Schwankungen für nicht bewiesen erachtet, beim Menschen jeden Zusammenhang mit Sicherheit bestreitet. Mithin ist nicht nur den nach der Loewy'schen Methode ermittelten Angaben von einem Theile der nachprüfenden Autoren energisch widersprochen worden; vor allem sind auch die erheblichsten Differenzen bezüglich der Auffassung der Bedeutung der Blutalkalescenz bei fieberhaften Erkrankungen, sowie hinsichtlich der Anschauungen über den Zusammen-

---

[1] Strauss, *Zeitschrift für klin. Medicin.* 1896. Bd. XXX. S. 317.

[2] A. a. O.

[3] Jacob, a) *Zeitschrift für klin. Medicin.* 1896. Bd. XXX. S. 447. — b) Ueber die Beziehungen zwischen Blutalkalescenz und Leukocytose. *Fortschritte der Medicin.* 1896. Bd. XIV. Nr. 8. 15. April. — c) Die Schutzkraft der Leukocyten. *Zeitschrift für klin. Medicin.* 1897. Bd. XXXII. S. 466.

[4] Goldscheider und Jacob, *Verhandlungen der physiolog. Gesellschaft zu Berlin.* 1893/94. — *Zeitschrift für klin. Medicin.* 1894. Bd. XXX u. XXV.

[5] Caro, Leukocytose und Blutalkalescenz. *Ebenda.* 1896. Bd. XXX. S. 339.

[6] Halm, *Beziehungen der Leukocyten zur baktericiden Wirkung.* München 1895. Oldenburg.

hang der Alkalescenz-Schwankungen mit den Schutzkräften gegen die Infectionserreger, den baktericiden Kräften des Blutes, zu Tage getreten.

Da die bisherigen Ergebnisse stets wieder durch Controlversuche Anderer in Frage gestellt worden sind, müssen wir zunächst auf die Methode der Blutalkalescenz-Untersuchung selbst mit einigen Worten eingehen.

Am Ende meiner Arbeit[1] „Blutalkalescenz-Bestimmungen am Krankenbette", in welcher ich u. A. die Untersuchungstechnik der Loewy-Richter'schen und Schultzenstein'schen Methode einander gegenüberstellte und die Verwerthbarkeit der Resultate mit einander verglich, kam ich zu dem Schlusse, dass zu klinischen Zwecken die Schultzenstein'sche Methode am ehesten in Betracht kommen könnte. Der grosse Vorzug derselben besteht darin, dass die geringe Blutquantität ($7 \cdot 5^{mg}$), welche zur Messung erforderlich ist, eine oftmalige, hinter einander bequem durchzuführende Untersuchung ermöglicht, welche weder den Patienten selbst belästigt, noch irgend einen nennenswerthen Eingriff auf den Organismus ausmacht.

Da Loewy-Richter $5 \cdot 0^{grm}$ Blut beanspruchen, zu den nothwendigen Controlbestimmungen also für jede Mischung $10 \cdot 0^{grm}$, ist dieses Quantum weder oft an einem Tage am Krankenbett zu entnehmen, noch kann es, mehrere Male entnommen, besonders bei kleineren Thieren (Kaninchen) ohne Bedeutung für die Gesammtblutmenge und deren morphologische und chemische Zusammensetzung bleiben.

In der Exactheit der absoluten Werthe der Blutalkalescenz steht die Loewy'sche Methode unvergleichlich weit über der Schultzenstein'schen, welche, worauf ich auch in jener Arbeit hingewiesen habe und was mir Schultzenstein selbst bestätigt hat, um so relativ geringere Alkaliwerthe ergiebt, je grösser die verwendete Blutquantität ist, also zur Bestimmung des normalen Blutalkaliwerthes, sowie aller absoluten Messungen gänzlich unbrauchbar ist.

Aber bezüglich der Vergleichswerthe der relativen Alkalimengen des Blutes liefert der Schultzenstein'sche Weg durchaus gut übereinstimmende Resultate; und ich kann nach meinen Untersuchungen darin Strauss[2] völlig beistimmen, welcher nach der Loewy'schen Methode bei demselben Individuum unter gleichbleibenden Versuchsbedingungen an auf einander folgenden Tagen gleichlautende Ergebnisse, ebenso von aus einander liegenden Tagen nur geringe Differenzen, sowie endlich zu verschiedenen Zeiten desselben Tages keine nennenswerthen Schwankungen erhielt.

[1] *Münchener med. Wochenschrift.* 1896.

[2] A. a. O.



Wenn trotz der anzuerkennenden Zuverlässigkeit Caro[1] zum Theil nur sehr geringfügige relative Aenderungen der Blutalkalescenz in Hypo- und Hyperleukocytose feststellen konnte, wenn weiterhin Jacob[2] bei seinen Nachprüfungen der Loewy-Richter'schen Angaben in keinem einzigen Falle die relativen Alkalescenz-Unterschiede hat bestätigen können, so lassen sich die Differenzen in diesem Falle kaum auf die Unzulänglichkeit der auch nach meinen Erfahrungen als exakt erprobten Methode schieben; vielmehr sind, wie die Autoren selbst in ihrer Erwiderung[3] hervorheben, die gegensätzlichen Werthe vielleicht dadurch entstanden, dass Jacob die Versuchsbedingungen, zum Theil die rein technischen, nicht ganz inne hielt, sondern wesentlich verschob, so die Titration gegen Postpapier, welches mit Lakmustinctur (Altmann, Berlin) durchtränkt wurde, um den Farbeunterschied deutlicher wahrnehmen zu können, so ferner der subcutane und nicht der intravenöse, von Loewy-Richter benutzte Injectionsmodus, sowie endlich die Verwendung wesentlich geringerer Dosen von Hyperleukocytose hervorrufenden Stoffen.

Mögen auch einige Einwürfe Jacob's, besonders bezüglich der Deutung der Resultate und der Widersprüche in den gezogenen Schlussfolgerungen, zu Recht bestehen, — an der Methode selbst ist stricte festzuhalten, ebenso wie an den gewonnenen Werthen, auch wenn der Untersuchungsweg komplicirt erscheint.

Bei der nothwendigen Empfindlichkeit des Indicators, der selbst äusserst feine, relative Unterschiede anzugeben im Stande ist, wird man nie eines gewissen Apparates verdünnter, chemischer Lösungen entrathen können.

Es kam nun in den folgenden Untersuchungen in erster Reihe auf die Möglichkeit an, sehr oft hinter einander Blutalkalescenz-Messungen vorzunehmen in Quantitäten, welche unter keinen Umständen den Organismus selbst kleiner Versuchsthiere beeinflussen dürfen.

Daher habe ich die Grössen der Blutalkalescenz nach der Schultzenstein'schen Methode bestimmt.

Bei der eminent grossen Empfindlichkeit des Erythrosins (Jodeosin Merck) als Indicator verlangt die Methode eine ausserordentliche Präcision, sowohl in der Lösung des Farbstoffes in entsäuertem Aether und der Verwendung neutralen Wassers, als auch in der Herstellung der $^1/_{600}$NAOH- und $^1/_{600}$ H_2SO_4-Lösungen.

Sind aber alle Voraussetzungen erfüllt, dann lassen die festgestellten Grössen der relativen Blutalkalescenz-Veränderungen an Constanz nichts

[1] A. a. O.

[2] A. a. O.

[3] Loewy-Richter, Erwiderung. *Fortschritte der Medicin.* 1896. Nr. 10.



zu wünschen übrig und stehen in ihrer Exaktheit auch der besten Methode keineswegs nach. Von dieser absoluten Zuverlässigkeit habe ich mich reichlich überzeugen können; die Grenze des Farbenumschlages, auf welchen man sein Auge für den gleichen Punkt ein für alle Mal eingestellt haben muss, ist bei verdeckter Bürette stets in gleicher Weise leicht zu constatiren.

Unter den durchaus begründeten Ausstellungen, welche im allgemeinen gegen die Schultzenstein'sche Methode erhoben worden sind, hat man auch den nicht berechtigten Einwurf gemacht, dass es doch verfehlt sei, an einer so kleinen Blutquantität ($7 \cdot 5^{mg}$) chemische Reaktionsveränderungen nachweisen zu wollen.

Dem ist zu entgegnen, dass jeder, welcher die hervorragende Empfindlichkeit des verwendeten Indicators kennen gelernt und den deutlichen Farbenumschlag auf den Zusatz von 1—2 Tropfen $^1/_{600}$ verdünnter Lauge resp. Säure beobachtet hat, glauben wird, dass Aenderungen in dem Alkaligehalt von $7 \cdot 5^{mg}$ Blut sich sehr wohl kenntlich machen müssen.

Wenden wir uns nun unseren Thierversuchen zu, so haben die Experimente die Beantwortung folgender Fragen zum Zweck:

1. Welchen Einfluss haben künstlich gesteigerte Temperaturen auf die Alkalescenz des Gesammtblutes?

2. Veränderungen des Blutalkalescenzgrades nach intravenöser Injection von Diphtherietoxin in die Ohrrandvene von Kaninchen bei gleichzeitig künstlich gesteigerter Temperatur und ohne dieselbe.

3. Desgleichen nach Einverleibung von Diphtherie-Antitoxin mit und ohne künstliche Erhitzung.

4. Desgleichen nach Injection von Diphtherie-Antitoxin + Toxin unter denselben künstlichen Temperatur-Veränderungen.

In sämmtlichen Thierexperimenten wurden höhere Temperaturen durch künstliche Erwärmung erzeugt. Zur Verwendung kam derselbe Lautenschläger'sche Thermostat mit elektrischer Regulirvorrichtung zur genauen Einstellung der Temperatur auf einen bestimmten Grad, welchen Paech in seiner Arbeit zu den Ueberhitzungsversuchen der Kaninchen in der Kast'schen Klinik benutzte; und alle 8 Punkte, auf welche der Verfasser im Interesse einer sicher zu vermeidenden Schädigung oder auch nur Beeinträchtigung des Wohlbefindens der Thiere aufmerksam macht, wurden stets genau im Auge behalten. Alle aufgeführten Maassregeln, besonders Punkt 3 bis 5 und 8, erwiesen sich als äusserst wichtig und leisteten für die nothwendige Schonung die sichere Gewähr, mit welcher in der gegebenen Versuchsanordnung anderweitige Fehlerquellen auszuschliessen sind.



Das Temperatur-Maximum im Brutschranke wurde in den folgenden Experimenten bis zu 30° C., höchstens ansteigend bis 35° C., ausschliesslich in sehr vorsichtigem, langsamem Anstiegen zu erreichen gesucht.

Die Körpertemperatur der Versuchsthiere, im Rectum gemessen, stieg dann bis zu 40° C, in einzelnen, wenigen Fällen darüber hinaus.

Die Zeit, in welcher die Thiere der Ueberhitzung ausgesetzt waren, betrug nicht über 4 bis 5 Stunden; dabei war auch nicht die geringste nachtheilige Wirkung auf das Befinden der Thiere zu constatiren.

Bei 5 Kaninchen wurde der Einfluss der künstlichen Ueberhitzung auf die Alkalescenz des Blutes untersucht; dabei stellte es sich als nothwendig heraus, sowohl die Wirkung allmählich ansteigender Temperaturen, als auch diejenige sehr rascher Erwärmung eingehend zu prüfen.

Das Weitere ergiebt sich aus folgender Tabelle I.

Die vorstehenden Alkalescenzschwankungen des Blutes, welche in allen hier nicht citirten Controlbestimmungen aufs Beste übereinstimmen, führen zu folgendem Ergebniss:

Die langsame Erhitzung erweist sich ohne jeden Einfluss auf die Blutalkalescenzwerthe. Es zeigen sich zwar vereinzelte, geringe Schwankungen, welche aber von gar keinem Belang sind, und sehr wohl als innerhalb der Grenzen der normalen Veränderungen liegend gedeutet werden können.

Die Versuchsthiere wurden in den Thermostaten, in welchem Zimmertemperatur war, gesetzt. Unter allen Cautelen, speciell ausreichender Luft- und Wasserzufuhr, war innerhalb 3 bis 4 Stunden die Temperatur desselben allmählich bis zu 35° C. ca. angestiegen. Ebenso wie die Kastentemperatur durfte mit ihr auch die Köpertemperatur nur ganz langsam ansteigen. Dieser vorsichtig eingeleiteten Ueberhitzung wurden die Kaninchen bis zu 4 bis 6 Stunden lang ohne jede Beeinflussung ihres Befindens ausgesetzt. Diese künstliche Erwärmung hatte keinerlei Shockwirkung zur Folge; kein Zeichen eines gestörten Unbehagens war zu constatiren.

Alle Thiere blieben am Leben.

Bemerkt sei hier, dass dieselben Thiere, nachdem die an den nachfolgenden Tagen vorgenommenen, mehrfachen Untersuchungen der Blutalkalescenz sämmtlich durchaus constante Werthe, auch in allen Controlbestimmungen, ergaben, zu der brüsken Ueberhitzung verwendet worden sind, um etwaige Differenzen um so auffälliger zu machen. Aber der Eingriff der raschen Erwärmung wurde erst vorgenommen, wenn der Alkaligehalt ungefähr 4 bis 6 Tage lang auf gleicher Höhe befunden wurde.



Tabelle I.

	Normale		Allmähl. Erhitzung, in 3—4 Std. bis zu 35° C. erreicht, Aufenthaltsdauer 4–6 Std.		Schnelle Erhitzung, in 1—2 Std. bis zu 35° C. erreicht, Aufenthaltsdauer 1–2 Std.		
	Rectal-temperatur	Blutalkalescenz in Vol.-Proc.	Rectal-temperatur	Blutalkalescenz in Vol.-Proc.	Rectal-temperatur	Blutalkalescenz in Vol.-Proc.	
1. Kaninchen, Gewicht 1570	38·2	0·1544	40·0	0·14948	40·0	0·09338	Nach 2 Std. entnommen.
	38·0	0·1496	39·8	0·14756	40·2	0·10354	
	38·2	0·1458	40·2	0·14865	40·0	0·08424	
	38·3	0·1394					
	38·3	0·1445					
	38·4	0·1513					
2. Kaninchen, Gewicht 1500	38·4	0·1686	40·1	0·15984	39·5	0·10548	Nach 3 Std. Blutentnahme
	38·5	0·1607	39·6	0·16138	40·3	0·08983	
	38·3	0·1635	39·8	0·16053	39·7	0·10374	
	38·3	0·1598					
3. Kaninchen, Gewicht 1180	38·2	0·2345	39·8	0·2324	40·5	0·1445	Nach 2 Std. Blutprobe
	38·2	0·2483	40·4	0·2185	40·6	0·1563	
	38·3	0·2365	40·5	0·2196	39·9	0·1498	
	38·5	0·2256			40·2	0·1487	
4. Kaninchen, Gewicht 1700	38·0	0·2463	39·8	0·2542	39·8	0·1073	Nach 4 Std. Blutprobe
	38·0	0·2524	39·6	0·2453	40·0	0·1328	
	38·2	0·2568	40·3	0·2396	40·3	0·1267	
	38·3	0·2375	40·2	0·2408			
5. Kaninchen, Gewicht 1480	37·8	0·1853	39·7	0·1869	39·6	0·0954	Nach 4 Std. Blutprobe
	38·0	0·1724	40·3	0·1938	40·0	0·0552	
	38·3	0·1896	40·2	0·1863	39·9	0·0785	

Die brüske Erhitzung der Versuchsthiere, welche in 1 bis spätestens 2 Stunden erreicht wurde, bewirkt bereits nach 2 Stunden eine deutliche Erniedrigung der Blutalkalescenz; nach 3 bis 4 Stunden ist die Abnahme constant gewachsen, und der Alkaligehalt fällt nun nach späteren Messungen nicht mehr beträchtlich. Die Differenzen gegen die Werthe bei normaler Temperatur betragen ca. 0·05 bis 0·15 Vol.-Procent.

Die Alkalescenz-Verminderung steht in keinem Falle mit dem Grade der Erhitzung an sich in proportionalem Verhältnisse, sondern ist ausschliesslich von dem Contrast der Temperaturunterschiede abhängig.

Die sehr rasche Erhitzung zeigte deutlich ihren schädigenden Einfluss auf sämmtliche Thiere. Dieselben wurden sehr bald äusserst erregt, die Athmung sehr frequent, ebenso die Herzthätigkeit. Zu Grunde ging nur eins der Thiere an Herzlähmung, die anderen erholten sich, nachdem sie ca. 1 bis 2 Stunden in der schnell erreichten Brutschrank-Temperatur von 35° C gehalten waren.

Bei den schnellen Erhitzungsversuchen betrug die anfängliche Temperatur im Thermostaten ca. 26° C.

Unterziehen wir das Resultat dieser Alkalescenz-Prüfungen einem Vergleiche mit den entsprechenden Untersuchungen künstlich gesteigerter Temperaturen in ihrem Einfluss auf die Zahl der Leukocyten, so gelangen Nepilly und Paech in ihren Arbeiten, deren Resultate die Angaben früherer Studien (Rovighi, Loewit, Goldscheider und Jacob, Werhowsky) zum Theil über einstimmend ergänzen, zum Theil zu denselben im Widerspruch stehen, zu dem gemeinsamen Schlusse, dass nur plötzliche starke Ueberhitzung die Leukocytenzahl zu verringern vermag, während allmähliche Erwärmung dieselbe nicht steigert.

Die bedeutende Alkalescenzabnahme, sowie das Stadium der ausgeprägten Hyperleukocytose in dem Blute der rasch erhitzten Thiere werden durch die gleiche Shock-Wirkung verursacht, welche in derselben Wirkung der Leukocyten-Verminderung sich nach Traumen und künstlicher, rapider Abkühlung erkennen lässt. (Loewit, von Goldscheider und Jacob bestätigt.)

Rein äusserlich beurtheilt, fällt demnach das Stadium der deutlichen Hypoleukocytose zeitlich zusammen mit der Erniedrigung der gesammten Blutalkalescenz.

Die allmähliche Erhöhung der Körpertemperatur verursacht weder in den Grössen der Blutalkalescenz, noch in der Anzahl der Leukocyten irgend welche Schwankungen.

Diese schonende Art der künstlichen, langsamen Steigerung der Körpertemperatur, welche die Schutzmittel des Organismus nur günstig beeinflusst, keinesfalls hemmt, wurde ausschliesslich in der



Versuchsanordnung aller weiteren Thierexperimente zur Anwendung gebracht.

Die zweite Frage, welche uns beschäftigte, war die nach den Veränderungen des Blutalkalescenz-Grades nach intravenöser Injektion von Diphtherietoxin in die Ohrrandvene von Kaninchen bei normaler und bei gleichzeitig künstlich gesteigerter Körpertemperatur.

Zur Inficirung der Thiere mit Diphtherietoxin wurden die lebenden Keime einer auf Blutserum angelegten Diphtheriekultur in 10 ccm sterilen Wassers aufgeschwemmt und mit Formalin-Dämpfen (2 Tropfen auf den Wattepfropfen) abgetödtet.

Die Dosis letalis minima betrug für Kaninchen 1·0 ccm, welche in ca. 7 bis 8 Stunden sicher tödtlich wirkte, und die in ihrer Wirksamkeit der gleichen Menge der frischen Cultur völlig entsprach. Zur Erzeugung der Diphtherie-Infection wurde ausschliesslich Toxin injicirt, und zwar zunächst ohne künstliche Ueberhitzung des Körpers.

Die Resultate sind in folgender Tabelle II zusammengestellt.

Es gingen demnach 5 Kaninchen nach der intravenösen Einspritzung von 1·0 ccm Diphtherietoxin unter erheblicher Verminderung der Blutalkalescenz und unter den heftigsten Vergiftungserscheinungen zu Grunde. Die Ausschläge betragen zwischen 0·06 bis zu 0·15 Vol.-Procent.

Tabelle II.

Bei normaler Temperatur mit 1·0 Diphtherie-Toxin in die Ohrrandvene inficirte Kaninchen.

	Rectal-temperatur	Zeit der Messung	Blut-alkalescenz	Bemerkungen
6. Kaninchen, Gew. 1850	38·0° C.	Am Tage vorher	0·1886	7 Stunden nach der Injection stirbt das Thier unter heftigsten Vergiftungserscheinungen.
	38·0	Kurz vor der Injection	0·1953	
	37·9	Nach 1 Stunde	0·1526	
		„ 2 Stunden	0·1067	
		„ 4 „	0·0875	
		„ 6 „	0·0983	
7. Kaninchen, Gew. 1700	38·2	Am Tage vorher	0·2433	† nach 8 Stunden. Profuse Darmerscheinungen.
		Vor der Injection	0·2385	
		Nach 1 Stunde	0·1856	
		„ 2 Stunden	0·1248	
	38·4	„ 4 „	0·1304	



Tabelle II. (Fortsetzung.)

	Rectal-temperatur	Zeit der Messung	Blut-alkalescenz	Bemerkungen
8. Kaninchen, Gew. 1950	38·3	Tags vorher	0·1678	† nach 9 Stunden
	38·3	Vor der Injection	0·1556	
	38·3	Nach 1 Stunde	0·1295	
		„ 2 Stunden	0·1039	
		„ 4 „	0·0432	
		„ 6 „	0·0248	
9. Kaninchen, Gew. 2000	37·8	Tags vorher	0·2235	Exitus nach 7 Stunden.
	38·2	Vor der Injection	0·2346	
	38·0	Nach 1 Stunde	0·1463	
		„ 2 Stunden	0·0887	
		„ 4 „	0·0945	
10. Kaninchen, Gew. 2130		Tags vorher	0·2108	Exitus nach 6 Stunden.
	38·2	Vor der Injection	0·2343	
		Nach 1 Stunde	0·1853	
		„ 2 Stunden	0·1025	
	38·2	„ 4 „	0·0685	
	37·9	„ 6 „	0·0854	

Unter ganz denselben Versuchsbedingungen wurden nun mit genauer Beachtung aller nöthigen Vorsichtsmaassregeln die folgenden Thiere langsam im Brutschranke erhitzt. Die Toxindosis war dieselbe: 1·0^{ccm}. Die intravenösen Injectionen erfolgten in sämmtlichen Fällen unmittelbar vor dem Einsetzen in den Brutschrank.

Von den 6 Versuchsthieren sind im Gegensatze zu den nicht überhitzten Kaninchen 4 am Leben geblieben; alle diese zeigten die typische Lähmung der hinteren Extremitäten. Ein Thier starb unter den Allgemeinerscheinungen hochgradiger Abmagerung und Entkräftung 6 Tage nach der Toxin-Einspritzung, ohne dass die Section einen bestimmten Anhaltspunkt ergab; ein Thier war schon vor der Behandlung krank und starb ca. 24 Stunden nach dem Eingriff. Der Befund liess eine Septicämie constatiren.

Die gleichzeitige, allmähliche Erwärmung der Versuchsthiere auf die Körpertemperatur bis zu 40° C. erweist sich bezüglich der Veränderungen der Blutalkalescenz von einschneidender Bedeutung. Dieselbe schützt nämlich den Organismus vor der rapiden Erniedrigung der Blutalkalescenz. Wenn auch bei der exacten Messung der relativen Alkalescenzwerthe und bei der stetigen Constanz sämmtlicher Controlwerthe die kleinen Ausschläge von 0·03 bis 0·04 Vol.-Procente nicht völlig zu vernachlässigen sind, so ist jedenfalls eine wesentliche Beeinflussung



Tabelle III.

Unter allmählicher Erhitzung im Thermostaten und gleichzeitiger Infection mit 1·0 Diphtherie-Toxin.

	Brütschrank-temperatur	Rectal-temp.	Zeit der Messung	Blut-alkalescenz	Bemerkungen
11. Kan. Gewicht 1800		38·4	Tags zuvor	0·2089	Aufenthaltsdauer im Brütschrank 4 Stunden. Bleibt am Leben. Am Versuchstage etwas Diarrhöe.
		37·9	Vor der Inj.	0·2155	
	33° C.	40·0	Nach 1 Std.	0·1889	
		40·0	„ 2 „	0·1689	
		40·0	„ 4 „	0·1675	
		40·0	„ 6 „	0·1836	
		38·6	„ 24 „	0·2058	
12. Kan. Gewicht 3100		38·3	Tags zuvor	0·1775	Aufenthalt 8 Stunden. Keine Darmerscheinung. Bleibt am Leben.
		38·5	Vor der Inj.	0·1748	
	34° C.	39·8	Nach 1 Std.	0·1634	
		39·8	„ 2 „	0·1463	
		39·8	„ 4 „	0·1425	
		38·4	„ 24 „	0·1657	
13. Kan. Gewicht 1600		37·8	Tags vorher	0·1586	* Kurz vor dem Tode. Ohne Darmerscheinungen. Septicämie. (Dr. Kühnau.)
		38·3	Vor der Inj.	0·1492	
	35° C.	40·6	Nach 1 Std.	0·1435	
		40·6	„ 2 „	0·1126	
		40·6	„ 4 „	0·1135	
		38·0	„ 24 „	0·1157	
14. Kan. Gewicht 1680		38·5	Tags vorher	0·1434	Nach 6 Tagen Tod unter hochgradiger Kachexie. Am Versuchstage Diarrhöen.
		38·1	Vor der Inj.	0·1395	
		40·2	Nach 1 Std.	0·1456	
	35° C.	40·2	„ 2 „	0·1114	
		40·2	„ 4 „	0·1005	
		38·5	„ 24 „	0·1298	
		38·5	„ 2 Tag.	0·1287	
		38·5	„ 3 „	0·1354	
		38·5	„ 4 „	0·1376	
15. Kan. Gewicht 1900		38·2	Tags vorher	0·2354	Ohne Darmerscheinung. Bleibt am Leben.
		38·4	Vor der Inj.	0·2245	
	35° C.	39·9	Nach 1 Std.	0·2112	
		39·9	„ 2 „	0·2076	
		39·9	„ 4 „	0·2084	
		39·9	„ 24 „	0·2286	
		38·2	„ 2 Tag.	0·2393	
		38·2	„ 3 „	0·2285	
		38·2	„ 4 „	0·2393	

Tabelle III. (Fortsetzung.)

	Brütschrank-temperatur	Rectal-temp.	Zeit der Messung	Blut-alkalescenz	Bemerkungen
16. Kan. Gewicht 1770	35° C.	38·6	Tags zuvor	0·2153	Schwach. Ohne Darmerscheinungen. Bleibt am Leben.
		38·4	Vor der Inj.	0·2148	
		41·0	Nach 1 Std.	0·2026	
		41·0	„ 2 „	0·1834	
		41·0	„ 4 „	0·1746	
		38·6	„ 24 „	0·2185	
		38·6	„ 2 Tag.	0·1945	
		38·6	„ 3 „	0·2164	

der Alkalescenzwerthe ausgeschlossen, und die grosse Differenz in den Veränderungen der Blutalkalescenz nach Toxin-Einverleibung bei vorsichtiger, künstlicher Ueberhitzung der Versuchsthiere einerseits und bei normaler Temperatur andererseits ist auf den ersten Blick ersichtlich.

Am auffälligsten gelangt die günstige Wirkung der langsamen Temperatur-Steigerungen nach der Infection in der Thatsache zum Ausdruck, dass alle bei normaler Temperatur und mit Toxin injicirten Thiere spätestens nach 7 Stunden unter den intensivsten Vergiftungserscheinungen zu Grunde gingen, während nach der gleichen Dosis von der gleichen Cultur und sanft ansteigender Erwärmung von 6 Kaninchen vier am Leben blieben, eins erst am 6. Tage starb, eins intercurrent nach 24 Stunden.

Die allmähliche Erhitzung nach der sonst sicherlich tödtenden Vergiftung erwies sich also zum Theil geradezu als lebensrettend.

Diese Ergebnisse stehen in völligem Einklang mit den Resultaten einer ganzen Reihe neuerer Arbeiten über den günstigen Einfluss künstlich gesteigerter Temperaturen auf den Verlauf acuter Infectionskrankheiten.

Rovighi studirte die Einwirkungen von Abkühlungen und Erhöhungen der Körpertemperaturen auf den Verlauf der mit Sputum-Septicämie erfolgten Infection und überzeugte sich von dem günstigen Einfluss der Ueberhitzung, wie von der schädlichen Wirkung der Erniedrigung der Eigenwärme.

Walther inficirte Kaninchen mit Fränkel'schen Pneumokokken und bestätigte die Heilsamkeit der künstlichen Erwärmung auf den günstigen Krankheitsverlauf, auch wenn er, entgegen den Vorsichtsmaassregeln Naunyn's, die Thiere sehr schnell, in 1 Stunde, auf 41° C. erhitzte.

Wagner kam bezüglich der niedrigeren Körpertemperaturen zu demselben Schlusse der Leben bedrohenden Wirkung.



Alle diese Beobachtungen werden ferner durch die Arbeiten Filehne's und Hildebrandt's gestützt; Ersterer benutzte als Infectionsmaterial Erysipelkokken, Letzterer Gifte, und zwar hydrolytisches Ferment (Tuvertin, Emulsin etc.)

Weiterhin haben Loewy und Richter vielfache Untersuchungen mit Diphtherie, Schweinerothlauf, Pneumonie und Hühner-Cholera angestellt und konnten die günstigen Angaben über den Krankheitsverlauf nach Temperatur-Steigerungen, welche sie künstlich durch den Sachs-Aronson'schen Wärmhirnstich („Thermoregulatorische Fasern" im Corpus striatum) hervorriefen, nicht nur bestätigen, sondern sogar erweitern.

Versuchen wir auf die Erniedrigung der Alkalescenzwerthe bei normaler Temperatur nach der Einverleibung von 1·0 Diphtherietoxin, sowie auf das Ausbleiben der Alkalescenzabnahme zugleich mit dem durch die Erhöhung der Körpertemperatur günstig beeinflussten Verlauf der Infectionskrankheit näher einzugehen, so ist auf die beobachteten Veränderungen der Blutelemente, insbesondere der weissen Blutkörperchen, unmittelbar nach der Injection, hinzuweisen.

Den Einfluss der Injectionen von Diphtherietoxinen auf das Verhalten der Leukocyten bei normaler Temperatur hat nach den sich widersprechenden Angaben Gabritschewski's und Ewing's Jacob und nach ihm Paech verfolgt.

Beide Letztere kommen zu dem gleichen Resultate, indem sie die Wirkungen grosser Toxinmengen von denen mittelgrosser und kleiner Dosen scheiden.

Während nach schwachen Toxindosen der wenige Minuten nach der Infection vorübergehend auftretenden Hypoleukocytose eine starke Hyperleukocytose folgte, welche mit den steigenden Infectionsmengen an Intensität abnahm, gelangt nach der Anwendung der Dosis letalis minima (1.0) das Stadium der vermehrten Zahl der weissen Blutkörperchen gar nicht zur Entwickelung; die Hypoleukocytose bleibt bis zum Exitus bestehen.

In diesem Stadium zeigte sich der Blutalkalescenzgrad nach unserer Tabelle erheblich vermindert.

Bei den mit der gleich starken Toxindosis inficirten und zugleich überhitzten Thieren machte sich eine deutliche, stärkere Hyperleukocytose geltend; während dieser sank die Blutalkalescenz nicht, und der Infectionsverlauf war eben der geschilderte günstige.

Diese Beobachtungen stehen in völligem Einklange mit den Ergebnissen der Loewy-Richter'schen Experimente an Thieren, in deren Blut zum Beweise nahe bestehender Beziehungen zwischen den Blutalkalescenz-Grössen und der Anzahl der Leukocyten durch subcutane und intravenöse Injectionen von Aronsohn'schem Diphtherieheilserum, ferner Protalbumose



und Deuteroalbumose, sowie Pilocarpin, Spermin (Poehl), Nucleïn künstliche Hyperleukocytose erzeugt wurde, welcher ein relativ kurz anhaltendes Stadium deutlich ausgeprägter Hypoleukocytose voranging.

In letzterem zeigte sich die Blutalkalescenz regelmässig herabgesetzt, in der Hyperleukocytose war sie stets gewachsen.

Zur Deutung dieser auffälligen Thatsachen haben Loewy und Richter einen vermehrten Zerfall von Leukocyten im Stadium reichlicher Hyperleukocytose als Ursache für die Blutalkalescenz-Steigerung angenommen, sowie andererseits eine geänderte Vertheilung oder verminderte Bildung der Leukocyten zur gleichzeitigen Begründung für das Stadium der Hypoleukocytose und der dieser entsprechenden Blutalkalescenz-Verminderung.

Auch Krieger, Kitasato, Wassermann vermuthen den Einfluss der Leukocyten in antitoxischen Stoffen, welche bei ihrem Zerfall frei werden.

Gegen diese Anschauungen haben besonders Strauss, Goldscheider, Jacob, Hahn und Caro Widerspruch erhoben.

Jacob gelangt zu der Ansicht, dass die Schutzkräfte, welche die Leukocyten gegen die Infectionserreger ausüben, an die lebenden Zellen gebunden sind, nicht an den Zerfall und den Uebergang der Zerfallsproducte in die Säfte.

Den Vorgang der Schwankungen in der Zahl der Leukocyten sucht Jacob so zu erklären, dass eine grosse Toxinmenge dauernd negativ chemotaktisch auf die Leukocyten wirkt, welche gar nicht aus den Blut bereitenden Organen angelockt werden. Ist die Toxinmenge mittelgross, so kehrt sich die negativ chemotaktische Wirkung allmählich in eine positive um, die Leukocyten eilen auf den Kampfplatz". Dabei ist es selbst nicht gleichgültig, in welchem Stadium der Hyperleukocytose die Infection erfolgt. Nur die dem aufsteigenden Aste der Hyperleukocytose entsprechenden, in die Blutbahn eingeführten Leukocyten scheinen mit den antitoxischen Stoffen incorporirt zu sein. Injicirt man bei abklingender Hyperleukocytose, so kommt es nochmals zur Vermehrung der weissen Blutkörperchen, aber diese scheinen keine antitoxische Wirkung ausüben zu können. — Wie dem auch sei, übereinstimmend mit dem günstigen Infectionsverlaufe in unseren Thierversuchen hatten Loewy und Richter Kaninchen auf der Höhe künstlich erzeugter Hyperleukocytose mit der 2 bis 3 fach tödtlichen Dosis von Infectionsstoffen (Diphtherie, Pneumokokken, Hühner-Cholera) inficirt, welche nicht zu Grunde gingen, ja bei 100 fach tödtlicher Dosis erst später, als die Controlthiere starben. Eine Lebensverlängerung, nicht Heilung liess sich constatiren, wenn die Infection der zur Hyperleukocytose führenden Sperminjection 24 Stunden vorausging.



Analog den Erfahrungen Loewy-Richter's verlief auch nach Jacob's Thierexperimenten die acute Infectionskrankheit milder, wenn die Infection auf der Höhe der durch Injection von Gewebssäften und albumoseartigen Körpern, z. B. Protalbumose hervorgerufenen Hyperleukocytose erfolgte.

Dass aber in der That Thiere mit stärker alkalischem Blute, sowie solche, bei denen die Alkalicität des Blutes nach der Infection stärker zunimmt, gegenüber inficirenden Stoffen resistenzfähiger sind, als Organismen, deren Blut weniger alkalisch ist, hat Fodor auf das frappanteste bewiesen. Kaninchen, deren Blut durch künstlichen Alkalizusatz (Natriumhydrocarbonat per os oder subcutan) behandelt worden war, boten der Infection mit Reinculturen von Anthraxbacillen, Cholera, Typhus, Tuberculose und Erysipel (subcutan, bezw. in die Vena jugular. extern.) ganz erheblich grösseren Widerstand, als nicht mit Alkali behandelte, aber mit gleichen Toxindosen inficirte Thierkörper.

Die Wirkung konnte der baktericiden Kraft des mineralischen Alkalis nicht zugeschrieben werden, weil die energische, bakterientödtende Eigenschaft bei grösserer Dosis sich nicht steigern liess.

Fodor folgerte zwischen der pathogenen Wirkung gewisser Bakterien und der Blutalkalescenzgrösse einen ursächlichen Zusammenhang.

Der nächste Punkt, auf welchen wir unsere Aufmerksamkeit lenkten, betrifft die Frage, in welcher Weise die künstliche Erwärmung des Organismus nach der intravenösen Einverleibung von Diphtherie-Antitoxin die Grössen der gesammten Blutalkalescenz zu ändern im Stande ist.

Die Antitoxine gehören bekanntlich zu den im Blutserum specifisch immunisirter Thiere ausschliesslich nur gegen den specifischen Infectionserreger in's Feld ziehenden Abwehrstoffen, welche im Gegensatz zu den Pfeiffer'schen Antikörpern die Bakterien selbst nicht vernichten, sondern „durch Reizung der Körperzellen für einige Zeit gegen das lebende Virus unempfindlich" machen.

In den angestellten Thierexperimenten betreffend den Einfluss künstlich erhöhter Temperaturen auf die Veränderungen der Blutalkalescenzwerthe nach der Injection von Antitoxin, deren Resultate in unserer Tabelle IV zusammengefasst sind, wurden 2·0 einer verdünnten Lösung von Diphtherie-Antitoxin intravenös einverleibt, welche durch Auffüllen von 1·0 reinem, 250 fachem Diphtherie-Antitoxin Nr. III (rothe Etikette) auf 9.0 frisch destillirten Wassers hergestellt wurde.

Dieselbe Dosis verdünnter Antitoxinlösung wurde auch in den folgenden Experimenten zur Anwendung gebracht.

Tabelle IV.

2·0 bis $^1/_{10}$ Diphtherie-Antitoxin Nr. III bei normaler Temperatur in die Ohrrandvene.

	Rectal-temperatur	Zeit der Messung	Blut-alkalescenz
17. Kaninchen, Gew. 2130	38·3	Tags vorher	0·1370
	38·4	Vor der Injection	0·1425
	38·4	Nach 1 Stunde	0·1563
	38·4	„ 2 Stunden	0·1857
	38·4	„ 4 „	0·1964
	38·4	„ 24 „	0·1434
	38·4	„ 48 „	0·1452
18. Kaninchen, Gew. 1700	38·0	Tags zuvor	0·2035
	38·3	Vor der Injection	0·1958
	38·3	Nach 1 Stunde	0·2129
	38·3	„ 2 Stunden	0·2844
	38·3	„ 4 „	0·2767
	38·3	„ 24 „	0·2138
	38·3	„ 48 „	0·2103
19. Kaninchen, Gew. 2210	38·5	Tags zuvor	0·1648
	38·2	Vor der Injection	0·1554
	38·2	Nach 1 Stunde	0·1746
	38·2	„ 2 Stunden	0·2398
	38·2	„ 4 „	0·2293
	38·2	„ 24 „	0·1583
	38·2	„ 48 „	0·1658

In allen drei Versuchen erweist sich eine deutliche Alkalivermehrung, welche ungefähr 4 Stunden nach dem Eingriff ihren Höhepunkt erreicht hat. Die Ausschläge betragen bis zu 0·08 NaOH für 100 ^{ccm} Blut. 24 Stunden nach der Einspritzung ist der Grad der Blutalkalescenz wieder zum ursprünglichen Werthe gesunken. Diese Antitoxin-Injectionen störten das Wohlbefinden der Kaninchen nicht im Geringsten.

Auch Loewy-Richter und Jacob haben nach Einverleibung von Aronsohn'schem Diphtherie-Heilserum u. A. Erhöhungen der Alkalescenz des Blutes bei normaler Temperatur erzielt, letzterer allerdings in Unterschieden, welche dieser Autor als vollig unwesentliche Schwankungen ansieht, die keine Berechtigung der Annahme einer ursächlichen Beziehung zu dem Eingriffe gestatten.

Unter den gleichen Versuchsbedingungen folgen nun 4 Thierexperimente bei gleichzeitiger allmählicher Ueberhitzung der Kaninchen in Tabelle V.



Tabelle V.

Schwankungen der Blutalkalescenz nach Injection von 2·0 bis auf's 10fache verdünntem Diphtherie-Antitoxin Nr. III (250fach) in die Ohrrandvene und gleichzeitiger, allmählicher Ueberhitzung von Kaninchen:

	Rectal-temperatur	Zeit der Messung	Blut-alkalescenz
20. Kaninchen, Gew. 2210.	38·0	Tags vorher	0·1657
Dasselbe Thier wie Kan. 19 nach 8 Tagen	38·0	Vor der Injection	0·1724
	39·8	Nach 1 Stunde	0·1864
	39·8	„ 2 Stunden	0·2205
	40·3	„ 4 „	0·2659
	38·4	„ 24 „	0·1783
	38·4	„ 48 „	0·1765
21. Kaninchen, Gew. 2580	38·2	Tags zuvor	0·2564
	38·2	Vor der Injection	0·2515
	39·1	Nach 1 Stunde	0·2754
	40·6	„ 2 Stunden	0·3251
	40·6	„ 4 „	0·3467
	38·3	„ 24 „	0·2435
	38·3	„ 48 „	0·2518
22. Kaninchen, Gew. 1850	37·8	Tags vorher	0·1558
	38·0	Vor der Injection	0·1624
	39·4	Nach 1 Stunde	0·1712
	40·0	„ 2 Stunden	0·2148
	40·0	„ 4 „	0·2539
	38·2	„ 24 „	0·1558
	38·2	„ 48 „	0·1607
23. Kaninchen, Gew. 1700	38·0	Tags vorher	0·2153
Dasselbe Thier wie Kan. 18 nach 10 Tagen	38·0	Vor der Injection	0·2238
	39·5	Nach 1 Stunde	0·2547
	39·5	„ 2 Stunden	0·2624
	40·5	„ 4 „	0·2885
	38·4	„ 24 „	0·2335
	38·4	„ 48 „	0·2254

Dabei zeigt sich in allen Versuchen die Alkalescenz des Blutes zwei Stunden nach der erfolgten Antitoxin-Injection erheblich vermehrt. Die Zunahme des Alkaligehaltes wächst zum Maximum hier auch nach ca. 4 Stunden allerdings etwas schneller an, ist jedoch quantitativ von der bei normaler Temperatur erzielten nicht wesentlich verschieden. Die Ausschläge entsprechen hier ca. 0·08 bis 0·1 NaOH Vol.-Procent.

Auch in dem Festhalten der höheren Werthe zeigt sich gegenüber dem Verhalten der ohne künstliche Erwärmung erreichten Alkalescenzgrössen kein greifbarer Unterschied. Nach 24 Stunden ca. sind die normalen Werthe ziemlich erreicht. — Bezüglich der Veränderungen der Anzahl weisser Blutkörperchen hat Paech unter fast denselben Versuchsbedingungen eine halbe Stunde nach der Injection Hypoleukocytose beobachtet, welcher bald Hyperleukocytose folgte, die bereits nach 3 bis 5 Stunden ihren Höhepunkt erreichte. Die vermehrte Leukocytenzahl kehrte in wenigen Stunden zur Norm zurück.

Die Hyperleukocytose war bei den überhitzten Thieren entschieden grösser.

Bevor wir diesen Abschnitt verlassen, möchte ich 4 Thierversuche Erwähnung thun, bei welchen die bisherige Versuchsanordnung bis auf die angewandte Quantität Antitoxin inne gehalten wurde.

Dieselbe betrug nämlich 1·5 reines Antitoxin (NO III, 250 fach).

Tabelle VI.

A. Bei normaler Temperatur.

	Rectal-temperatur	Zeit der Messung	Blut-alkalescenz
24. Kaninchen, Gew. 1850	38·4	Tags zuvor	0·1724
		Vor der Injection	0·1648
		Nach 1 Stunde	0·2085
		„ 2 Stunden	0·2739
		„ 4 „	0·2975
		„ 24 „	0 2156
		„ 48 „	0·2038
		„ 3 Tagen	0·1884
		„ 4 „	0·1753
		„ 5 „	0·1866
25. Kaninchen, Gew. 1980	38·0	Tags zuvor	0·1574
		Vor der Injection	0·1625
		Nach 1 Stunde	0·1853
		„ 2 Stunden	0·2328
		„ 4 „	0·2613
		„ 24 „	0·1945
		„ 48 „	0·1769
		„ 3 Tagen	0·1543
		„ 4 „	0·1657
		„ 5 „	0·1584



B. Bei künstlich gesteigerter Temperatur.

	Rectal-temperatur	Zeit der Messung	Blut-alkalescenz
26. Kaninchen, Gew. 2100	38·3	Tags vorher	0·2455
	38·3	Vor der Injection	0·2547
	40·6	Nach 1 Stunde	0·2875
	40·6	„ 2 Stunden	0·3086
	40·6	„ 4 „	0·3348
	38·6	„ 24 „	0·2863
	38·2	„ 48 „	0·2584
	38·2	„ 3 Tagen	0·2497
	38·2	„ 4 „	0·2521
	38·2	„ 5 „	0·2536
27. Kaninchen, Gew. 2500	38·5	Tags vorher	0·1836
	38·5	Vor der Injection	0·1779
	40·0	Nach 1 Stunde	0·2145
	40·0	„ 2 Stunden	0·2763
	40·0	„ 4 „	0·2957
	40·0	„ 24 „	0·2388
	38·4	„ 48 „	0·1854
	38·4	„ 3 Tagen	0·1854
	38·4	„ 4 „	0·1763
	38·4	„ 5 „	0·1802

Nach der intravenösen Einverleibung der ganz bedeutend höheren Diphtherie-Antitoxindosen zeigen sich die Ausschläge der Blutalkalescenz-Steigerung gegenüber den entsprechenden Zunahmen in den vorhergehenden Thierversuchen, in völliger Uebereinstimmung mit dem grösseren Reize, der beträchtlichen Menge von Immunisirungs-Einheiten, weit deutlicher.

An sich erscheinen auch die Erhöhungen der Blutalkalescenzwerthe etwas grösser, als nach den geringeren Antitoxinmengen; die Ausschläge entsprechen ca. 0.12 im Maximum NaOH Vol.-Procent in allen 4 Experimenten. Selbstredend aber stehen die erzielten Zunahmen keineswegs im proportionalen Verhältnisse zu der Höhe der injicirten Antitoxindosen.

Ganz besonders in der schneller vor sich gehenden Steigerung der Blutalkaliwerthe erscheint ein bemerkenswerther Unterschied, ebenso wie in dem Festhalten der erhöhten Grössen. Wenn auch zum kleineren Theile (bis zu 0·05), ist diese Erhöhung noch nach 24 Stunden wahrnehmbar.

Die künstliche Erhöhung der Körpertemperatur jedoch zeigt nach keiner Richtung schädliche Wirkungen.



Wenden wir uns nun der Erörterung der letzten Versuchsreihe zu, so handelte es sich in derselben um die **Prüfung des Einflusses künstlich erhöhter Körpertemperaturen auf die Grade der Blutalkalescenz nach der Injection von Diphtherie-Toxin und Antitoxin.**

Bezüglich der Dosen wurde zunächst nichts geändert: 1·0 ccm der Toxinmenge, deren Herstellung oben beschrieben wurde, sowie 2·0 ccm der auf's 10fache verdünnten Diphterie-Antitoxin-Lösung wurden zur intravenösen Einspritzung verwendet.

Zunächst bei normaler Temperatur war das Ergebniss der Blutalkali-Schwankungen nach der Einverleibung von Toxin und Antitoxin folgendes:

Tabelle VII.

2·0 bis 1/10 Diphtherie-Antitoxin Nr. III (250fach) + Diphtherie-Toxin bei normaler Temperatur.

	Rectal-temperatur	Zeit der Messung	Blut-alkalescenz	Besondere Bemerkungen
28. Kaninchen	37·8	Tags zuvor	0·1453	Heftige Darmerscheinungen.
Gew. 1850	37·8	Vor der Inj.	0·1548	Lähmung der Hinterbeine.
	37·8	Nach 1 Std.	0·1127	† nach 36 Stunden.
	37·8	„ 2 „	0·0865	
	38·4	„ 4 „	0·0658	
	38·1	„ 24 „	0·1043	
	Schwerkrank	„ 36 „	0·1156	
29. Kaninchen	38·2	Tags zuvor	0·2653	Darmerscheinungen.
Gew. 1900	38·2	Vor der Inj.	0·2584	Lähmung. † nach 24 Std.
	38·5	Nach 1 Std.	0·2037	
	38·5	„ 2 „	0·1766	
	38·5	„ 4 „	0·1523	
	krank	„ 24 „	0·1834	
30. Kaninchen	38·5	Tags zuvor	0·1854	Starke Diarrhöe. Lähmung.
Gew. 1750	38·5	Vor der Inj.	0·1783	† nach 24 Stunden.
	38·3	Nach 1 Std.	0·1457	
	38·3	„ 2 „	0·1149	
	38·3	„ 4 „	0·0934	
	38·3	„ 24 „	0·1246	
31. Kaninchen	37·9	Tags zuvor	0·2153	desgl.
Gew. 1700	37·9	Vor der Inj.	0·2046	† nach 48 Stunden.
	38·4	Nach 1 Std.	0·1654	
	38·4	„ 2 „	0·1389	
	38·4	„ 4 „	0·1333	
	38·2	„ 24 „	0·1545	
	38·2	„ 48 „	0·1472	

Tabelle VII. (Fortsetzung.)

	Rectal-temperatur	Zeit der Messung	Blut-alkalescenz	Besondere Bemerkungen
32. Kaninchen	38·3	Tags zuvor	0·1683	Starke Diarrhöe. Lähmung.
Gew. 1950	38·3	Vor der Inj.	0·1654	† nach 36 Stunden.
	38·5	Nach 1 Std.	0·1275	
	38·5	„ 2 „	0·0897	
	38·5	„ 4 „	0·0624	
	38·5	„ 24 „	0·1335	
	38·5	„ 36 „	0·1247	

Zwei Stunden nach der Einspritzung ist der Alkalescenzgrad, welcher bereits nach 1 Stunde deutlich gesunken war, ganz erheblich vermindert. Diese Abnahme der Blutalkalescenz schreitet constant bis 4 Stunden nach der Injection ad maximum fort und ist im Gegensatz zu den vorhergehenden Ergebnissen in den Blutalkalescenz-Schwankungen nach 24 Stunden noch zu constatiren.

Während nach den 1.0 ccm Toxindosen ohne künstliche Erhitzung in allen Thierversuchen der Tod nach einigen Stunden erfolgte (Tabelle II), gehen nach der gleichzeitigen Einverleibung von 2·0 bis $^1/_{10}$ ccm Antitoxin-Lösung die 5 Kaninchen ebenfalls sämmtlich zu Grunde, aber frühestens nach 24 bis 36 Stunden, zum Theil sogar erst nach 2 Tagen, nachdem die heftigsten Vergiftungserscheinungen und die typische Lähmung der Hinterbeine in allen Fällen aufgetreten waren.

Die Werthe der Blutalkalescenz erreichten nicht mehr vor dem Exitus die ursprünglichen Höhen, sämmtliche Kaninchen starben mit erheblich verringertem Alkaligehalte.

Die Gesammtausschläge betrugen 0·08 bis 0·1 ccm NaOH Vol.-Proc. ad maximum, welches ungefähr 4 Stunden nach den Injectionen erreicht war. — Das Resultat dieser Untersuchungsreihe ist also in der Thatsache ausgesprochen, dass die verwendete Antitoxinmenge nicht genügt hat, um bei normaler Temperatur die durch die einverleibte Giftmenge gesetzte Schädigung einigermaassen zu compensiren. Als relativ günstiges Moment bleibt immerhin erwähnenswerth der später eintretende Exitus der 5 Versuchsthiere.

Es ist nun weiterhin die Frage, wie sich der Krankheitsverlauf, sowie die Blutalkalescenz-Grade bei normaler Temperatur und geänderten Injectionsdosen verhalten. Wählen wir zunächst 2·0 ccm eines Antitoxin (250 fach) Nr. III und dieselbe Toxinmenge, 1·0 ccm.



Tabelle VIII.

	Rectal-temperatur	Zeit der Messung	Blut-alkalescenz	Besondere Bemerkungen
33. Kaninchen Gew. 1700	38·5	Tags zuvor	0·2435	Diarrhöe. Lähmung der Hinterbeine. Krank. Mager. Lebt.
		Vor der Inj.	0·2641	
		Nach 1 Std.	0·2257	
		„ 2 „	0·1889	
		„ 4 „	0·1535	
	38·0	„ 1 Tag	0·1946	
		„ 2 Tagen	0·2287	
		„ 3 „	0·2255	
		„ 4 „	0·2168	
		„ 5 „	0·2287	
	38·2	„ 6 „	0·2345	
		„ 7 „	0·2078	
34. Kaninchen Gew. 2000	37·8	Tags zuvor	0·1705	Bleibt am Leben. Typische Lähmung. Starke Diarrhöen.
		Vor der Inj.	0·1664	
		Nach 1 Std.	0·1634	
		„ 2 „	0·1352	
		„ 4 „	0·0986	
		„ 1 Tag	0·0975	
		„ 2 Tagen	0·1427	
		„ 3 „	0·1558	
		„ 4 „	0·1649	
		„ 5 „	0·1675	
		„ 6 „	0·1589	
		„ 7 „	0·1726	

In beiden Versuchsfällen zeigen die Kaninchen die typischen Vergiftungserscheinungen, magern schnell ab und erscheinen schwerkrank. Trotzdem erholen sich beide Thiere wieder und bleiben schliesslich am Leben.

Auch hier sinkt die Blutalkalescenz deutlich, am stärksten ca. 4 Stunden nach der Injection. Die Alkaliabnahme hält jedoch auch bei diesen Versuchsthieren nicht über 24 Stunden an. Die Ausschläge betragen 0·05 bis 0.08 Vol.-Procent.

Dieser Versuchsreihe schliessen sich zwei Messungen der Blutalkalescenz bei normaler Temperatur nach der Injection von 2·0 ccm reinem Antitoxin und 0·5 ccm Diphtherie-Toxin an (vgl. Tab. IX).

Die Ergebnisse der Tab. IX zeigen, dass die Grade der Blutalkalescenz nach der intravenösen Einverleibung von 2.0 ccm Antitoxin (rein 250 fach) und 0·5 ccm Diphtherietoxin innerhalb relativ so geringer Grenzen schwanken, dass eine Schlussfolgerung nach den zwei Versuchen nicht berechtigt



erscheint. Jedenfalls werden die Grössen der Blutalkalescenz nicht wesentlich beeinflusst.

Tabelle IX.

	Rectal-temperatur	Zeit der Messung	Blut-alkalescenz	Besondere Bemerkungen
35. Kaninchen	38·4	Tags zuvor	0·2056	Erscheint munter u. gesund.
Gew. 1650		Vor der Inj.	0·2203	Bleibt am Leben.
		Nach 1 Std.	0·1984	
		„ 2 „	0·2035	
		„ 4 „	0·1976	
		„ 1 Tag	0·1934	
		„ 2 Tagen	0·1937	
		„ 3 „	0·2145	
		„ 4 „	0·2058	
		„ 5 „	0·2214	
		„ 6 „	0·2137	
		„ 7 „	0·1955	
		„ 8 „	0·1985	
		„ 9 „	0·2074	
36. Kaninchen	38·7	Tags zuvor	0·1785	Etwas Diarrhöe.
		Vor der Inj.	0·1659	Bleibt am Leben.
		Nach 1 Std.	0·1687	Erscheint gesund.
		„ 2 „	0·1804	
		„ 4 „	0·1796	
		„ 1 Tag	0·1648	
		„ 2 Tagen	0·1696	
		„ 3 „	0·1625	
		„ 4 „	0·1738	
		„ 5 „	0·1687	
		„ 6 „	0·1832	
		„ 7 „	0·1814	
		„ 8 „	0·1726	

Die oben durch die Injection von 1·5 ccm reinem Antitoxin erhaltene, sehr beträchtliche Alkalisteigerung (Tab. VI, A) wird hier bei normaler Temperatur durch die gleichzeitige Einverleibung von 0·5 ccm Diphtherie-Toxin verhindert.

Die Reihe dieser Thierexperimente beschliessen endlich die Messungen der Blutalkalescenz nach der Injection von 2.0 ccm auf $^1/_{10}$ verdünntem Antitoxin und 1·0 ccm Diphtherie-Toxin unter gleichzeitiger künstlicher Erhöhung der Körpertemperatur.



Tabelle X.

	Körpertemperatur	Zeit der Messung	Blutalkalescenz	Besondere Bemerkungen
37. Kaninchen	38·3	Tags zuvor	0·2046	Ohne Darmerscheinung.
Gew. 1650	38·3	Vor der Inj.	0·2153	Bleibt am Leben.
	39·0	Nach 1 Std.	0·2032	Lähmung der Hinterbeine.
	39·0	„ 2 „	0·1759	
	39·8	„ 4 „	0·1614	
	38·5	„ 24 „	0·2185	
	38·4	„ 48 „	0·2079	
38. Kaninchen	38·5	Tags zuvor	0·1758	Ohne Darmerscheinungen.
Gew. 1800	38·4	Vor der Inj.	0·1647	Munter. Bleibt leben.
	39·1	Nach 1 Std.	0·1632	
	40·2	„ 2 „	0·1446	
	40·2	„ 4 „	0·1337	
	37·9	„ 24 „	0·1804	
	38·2	„ 48 „	0·1765	
39. Kaninchen	38·4	Tags zuvor	0·1256	desgl.
Gew. 1900	38·4	Vor der Inj.	0·1405	
	38·9	Nach 1 Std.	0·1243	
	39·7	„ 2 „	0·1036	
	39·9	„ 4 „	0·0857	
	38·3	„ 24 „	0·1348	
	38·0	„ 48 „	0·1413	
40. Kaninchen	37·8	Tags zuvor	0·2345	desgl.
Gew. 1750	37·8	Vor der Inj.	0·2238	
	38·6	Nach 1 Std.	0·2032	
	40·0	„ 2 „	0·1865	
	40·0	„ 4 „	0·1904	
	37·8	„ 24 „	0·2158	
	37·8	„ 48 „	0·2317	
41. Kaninchen	38·5	Tags zuvor	0·1978	desgl.
Gew. 2000	38·5	Vor der Inj.	0·1853	
	39·2	Nach 1 Std.	0·1736	
	39·9	„ 2 „	0·1547	
	39·9	„ 4 „	0·1486	
	38·2	„ 24 „	0·1875	

In allen 5 Versuchen sinkt die Blutalkalescenz nach ca. 2 Stunden und hat ungefähr 4 Stunden nach der Injection ihren tiefsten Stand erreicht. Die Ausschläge betragen fast constant 0·04 bis 0·05 Vol.-Proc. Wenn auch die künstliche, langsame Erhöhung der Körpertemperatur durchaus nicht gänzlich den Organismus nach der intravenösen Injection von 2·0 bis $^1/_{10}$ ^{ccm} verdünnten Antitoxins + 1·0 ^{ccm} Diphtherie-Toxin vor



der Abnahme der Blutalkalescenz zu schützen vermag, so erweist sich der günstige Einfluss der allmählichen Erhitzung zum Unterschiede von den unter normaler Temperatur nach dem gleichen Eingriff gemessenen Alkali-Schwankungen schon in der durchwegs deutlich geringeren Verminderung. Bemerkenswerth erscheint weiterhin der Umstand, dass bereits 24 Stunden nach der Injection in allen Fällen der ursprüngliche Alkaligehalt wieder erreicht wird, sowie dass sämmtliche Thiere nicht nur am Leben blieben, sondern der Krankheitsverlauf selbst auch ein ausserordentlich gelinder war. Bei keinem Thiere traten die mehr oder minder heftigen Darmerscheinungen auf, was bei den mit 1·0 ccm Toxin inficirten und langsam überhitzten Thieren (Tabelle III) nicht in gleich augenfälliger Weise zu beobachten war.

Noch markanter zeigt sich die günstige Beeinflussung der einzelnen Factoren bei der allmählichen Erhitzung nach der Injection von 2·0 ccm reinem Antitoxin (Nr. III — 250 fach) + 1·0 Toxin: Tabelle XI.

Tabelle XI.
2·0 reines Antitoxin (Nr. III — 250 fach) + 1·0 Diphtherie-Toxin unter allmählicher Erwärmung:

	Rectal-temperatur	Zeit der Messung	Blut-alkalescenz	Besondere Bemerkungen
42. Kaninchen	38·0	Tags zuvor	0·1953	Munter. Lebend.
Gew. 2500	38·2	Vor der Inj.	0·2136	
		Nach 1 Std.	0·2043	
	39·9	„ 2 „	0·1967	
	40·2	„ 4 „	0·2058	
	38·4	„ 24 „	0·2126	
43. Kaninchen	37·8	Tags zuvor	0·2483	Bleibt gesund.
Gew. 1700		Vor der Inj.	0·2395	
		Nach 1 Std.	0·2457	
	40·0	„ 2 „	0·2543	
	40·5	„ 4 „	0·2388	
	38·2	„ 24 „	0·2397	
44. Kaninchen	38·3	Tags zuvor	0·1550	Gesund. Lebend.
Gew. 1860		Vor der Inj.	0·1486	
		Nach 1 Std.	0·1495	
	40·2	„ 2 „	0·1563	
	40·2	„ 4 „	0·1457	
	38·5	„ 24 „	0·1466	

In diesen Experimenten schützt die langsame Erhöhung der Körperwärme alle 3 Thierorganismen vor jeder Erkrankung und jeder Verminderung des Blutalkaligehaltes.



Ja, der Alkalescenzgehalt steigt sogar in den 2 untersuchten Fällen an, wenn unter den im Uebrigen gleichen Versuchsbedingungen nur 0·5 ccm Diphtherie-Toxin zur Injection verwendet werden.

Tabelle XII.

2·0 reines Antitoxin + 0·5 Toxin unter langsamer Erhitzung:

	Rectal-temperatur	Zeit der Messung	Blut-alkalescenz	Besondere Bemerkungen
45. Kaninchen	38·2	Tags zuvor	0·1853	Gesund.
Gew. 2000	38·2	Vor der Inj.	0·1853	
	39·0	Nach 1 Std.	0·2145	
		„ 2 „	0·2263	
	40·0	„ 4 „	0·2448	
	38·4	„ 24 „	0·2024	
46. Kaninchen	38·0	Vor der Inj.	0·2325	Gesund.
Gew. 1650		Nach 1 Std.	0·2563	
		„ 2 „	0·2776	
	40·0	„ 4 „	0·2985	
	37·7	„ 24 „	0·2437	

Auch in diesen beiden Fällen ist die Alkalisteigerung ca. 4 Stunden nach dem Eingriffe am höchsten, und nach 24 Stunden der Gehalt wieder zur ursprünglichen Höhe gesunken.

Aus den Tabellen der letzten Versuchsreihe ersehen wir demnach, dass die künstliche Ueberhitzung der Thiere über den Krankheitsverlauf an sich entscheidet, sowie die Herabsetzung des Blutalkalescenzgehaltes verhindert, ja denselben mit der sinkenden Giftdosis sogar zu steigern im Stande ist.

Ganz analog den Untersuchungen Paech's sind in unseren Fällen die überhitzten Thiere durch Serumdosen noch gerettet worden, welche sich bei gewöhnlicher Temperatur als nicht hinreichend gegenüber den injicirten Giftquantitäten erwiesen (Tab. X). Bezüglich des Verhaltens der Leukocyten erzielte Paech in allen Experimenten ein um so ausgeprägteres Stadium der Hyperleukocytose, je grösser die Antitoxinmenge gewählt wurde. In der Ueberhitzung war die Vermehrung der weissen Blutkörperchen eine bei weitem ausgedehntere als bei denselben Gift- und Gegengiftmengen unter Zimmertemperatur.

Im Anschluss an die vorliegenden Thierversuche sei es mir gestattet, noch 4 Beobachtungen der Blutalkalescenz-Schwankungen am Krankenbette Erwähnung zu thun. Es handelt sich um Menschen,

welche, an Diphtherie relativ frisch erkrankt, in der Klinik mit Seruminjectionen behandelt worden sind. Bemerkt sei, dass alle diese Fälle ziemlich robuste und vorher gesunde Individuen waren, dass die Inhalation als relativ nicht schwer erschien und ohne jede Complication ziemlich schnell abheilten.

Die Messungen der Blutalkalescenz innerhalb der ersten 24 Stunden nach den Seruminjectionen ergaben constant erhöhte Alkalimengen; die Ausschläge betragen bis über 0·1 Vol.-Procent NaOH und sind innerhalb der ersten 4 bis 6 Stunden am bedeutendsten angewachsen.

	Temperatur		Blut-alkalescenz	Besondere Bemerkungen
1. Tag in der Klinik	Abends	39·5	0·2687	1. Patient Paul T., 19 Jahre alt. Kräftig gebaut. Arbeiter. Seit ca. 3 Tagen krank. Diphtherie. ½ Std. nach der ersten Alkalescenzmessung werden 1500 Immunisirungs-Einheiten injicirt.
2. „ „ „	Früh	38·4	0·3654	
	Mittags	38·2	0·3548	
	Abends	38·6	0·3075	
3. „ „ „	Im Durchschnitt	37·0	0·3152	
4. „ „ „		37·3	0·3086	
5. „ „ „	Normale Temperaturen		0·2965	
6. „ „ „			0·3034	Gesund.
7. „ „ „			0·2948	
1. Tag in der Klinik	Mittags	39·8	0·3158	2. Dienstmädch. Martha D., 20 Jahre alt, Diphtherie. Nach der ersten Blutentnahme werden um 1 Uhr 1500 I.-E. eingespritzt.
	Nachm. 4 Uhr	39·5	0·4427	
	Abends	39·8	0·3936	
2. „ „ „	Früh	38·2	0·3524	
	Abends	38·8	0·3615	
3. „ „ „	Im Durchschnitt	37·8	0·3326	
4. „ „ „		38·5	0·3418	
5. „ „ „	Normale Temperaturen		0·3424	Gesund.
6. „ „ „			0.3278	
1. Tag in der Klinik	Früh	40·2	0·2040	3. Kurt R., 2½ Jahre alt, Diphtherie. Nach d. ersten Blutentnahme werden 1000 I.-E. injicirt
	Mittags	39·6	0·2939	
	Abends	39·9	0·2858	
2. „ „ „	Früh	38·5	0·2675	
	Mittags	38·6	0·2356	
	Abends	38·8	0·2248	
3. „ „ „	Früh	37·8	0·1979	
	Mittags	37·6	0·2035	
	Abends	38·0	0·2051	
4. „ „ „	Im Durchschnitt	37·5	0·1986	Gesund.
5. „ „ „		37·5	0·1986	
6. „ „ „		37·2	0·2054	

(Fortsetzung.)

	Temperatur		Blut-alkalescenz	Besondere Bemerkungen
1. Tag in der Klinik	Abends	40·0	0·3568	4. Dienstmädchen Emma S.,
2. „ „ „	Früh	39·8	0·4374	17 Jahre alt. Seit 2 Tagen
	Mittags	39·5	0·4086	krank. Diphtherie.
	Abends	39·7	0·3775	Abends werden 1500 I.-E.
3. „ „ „	Früh	38·9	0·3548	injicirt.
	Mittags	39·0	0·3612	
4. „ „ „	Im Durchschnitt	38·4	0·3529	
5. „ „ „	Im Durchschnitt	37·3	0·3548	Gesund.
6. „ „ „	Im Durchschnitt	37·2	0·3487	

In zwei klinischen Diphtheriefällen konnte Paech nach der Einverleibung des Antitoxins eine starke Hyperleukocytose constatiren, welche ähnlich wie die obigen Alkalischwankungen im Blute in den ersten ca. 6 Stunden ad maximum anstieg und 24 Stunden nach erfolgter Injection nicht zu beobachten war.

Diesen Untersuchungen der Blutalkalescenz am Krankenbette will ich ferner noch klinische Beobachtungen der Alkalischwankungen anreihen, welche an phthisischen Individuen nach den Injectionen von Neutuberculin gewonnen sind.

Im Ganzen kommen hier drei längere Untersuchungsreihen in Betracht. Die Injectionsdosis wurde ansteigend zunächst in grossen Verdünnungen bis zur Einverleibung reinen Neutuberculins gewählt.

1. Patientin Spr., 21 Jahre alt. Phthisis pulmonum; nach längerer klinischer Pflege unter gleichzeitiger Behandlung mit Neutuberculin bereits 18 Pfd. zugenommen. Zur Zeit der Aufnahme der Blutuntersuchungen ist die Dosis 0·2 reinen Neutuberculins allmählich im Laufe der Injectionen erreicht:

Injectionsmenge	Zeit der Blutalkalescenz-Messung	Blutalkalescenz
	Vor der Injekt.	0·1937
Inject. von 0·2 reinem Neutuberculin	Nach 2 Std.	0·2545
	„ 3 „	0·2854
	„ 4 „	0·3048
	„ 24 „	0·2237
	„ 2 Tagen	0·2075
	„ 3 „	0·2023
	„ 4 „	0·2104

Injectionsmenge	Zeit der Blutalkalescenz-Messung	Blutalkalescenz
Inject. von 0·4 reinem Neutuberculin	Nach 2 Std.	0·2839
	„ 4 „	0·3357
	„ 6 „	0·3025
	„ 24 „	0·2053
	„ 2 Tagen	0·2118
	„ 3 „	0·2074
	„ 4 „	0·2074



(Fortsetzung.)

Injectionsmenge	Zeit der Blutalkalescenz-Messung	Blutalkalescenz	Injectionsmenge	Zeit der Blutalkalescenz-Messung	Blutalkalescenz
Inject. von 0·6 reinem Neutuberculin	Nach 2 Std.	0·2967	Inject. von 0·8 reinem Neutuberculin	Nach 2 Std.	0·2985
	„ 4 „	0·3246		„ 4 „	0·3538
	„ 6 „	0·3183		„ 6 „	0·3175
	„ 24 „	0·2214		„ 24 „	0·2846
	„ 2 Tagen	0·2016		„ 2 Tagen	0·2063
	„ 3 „	0·1948		„ 3 „	0·2127
	„ 4 „	0·1965		„ 4 „	0·2023
	„ 5 „	0·2039			

2. Patientin Clara Koe., 17 Jahre alt. Dienstmädchen. Anaemie. Phthisis pulmonum. Aufenthaltsdauer 8 Wochen.

	Vor der Inject.	0·2695		Nach 3 Tagen	0·2712
Injection von 0·2/100 Neutuberculin	Nach 2 Std.	0·3143		„ 4 „	0·2683
	„ 3 „	0·3584	Injection von 0·4/10 Neutuberculin	„ 2 Std.	0·3275
	„ 5 „	0·3537		„ 4 „	0·3924
	„ 24 „	0·2836		„ 6 „	0·3818
	„ 2 Tagen	0·2725		„ 24 „	0·2855
	„ 4 „	0·2608		„ 2 Tagen	0·2778
Injection von 0·4/100 Neutuberculin	„ 2 Std.	0·3216		„ 3 „	0·2824
	„ 4 „	0·3579		„ 4 „	0·2741
	„ 6 „	0·3446	Injection von 0·6/10 Neutuberculin	„ 2 Std.	0·2955
	„ 24 „	0·2788		„ 4 „	0·3482
	„ 2 Tagen	0·2651		„ 6 „	0·3647
	„ 3 „	0·2743		„ 24 „	0·3024
Injection von 0·6/100 Neutuberculin	„ 2 Std.	0·3287		„ 2 Tagen	0·2687
	„ 3 „	0·3859		„ 4 „	0·2743
	„ 5 „	0·3848	Injection von 0·8/10 Neutuberculin	„ 2 Std.	0·3215
	„ 24 „	0·2854		„ 4 „	0·3842
	„ 2 Tagen	0·2843		„ 24 „	0·2935
	„ 3 „	0·2731		„ 2 Tagen	0·2761
	„ 4 „	0·2731		„ 3 „	0·2847
Injection von 0·8/100 Neutuberculin	„ 2 Std.	0·2975	Injection von 0·2 reinem Neutuberculin	„ 2 Std.	0·3362
	„ 4 „	0·3643		„ 4 „	0·3575
	„ 6 „	0·3665		„ 6 „	0·3721
	„ 24 „	0·2817		„ 24 „	0·2845
	„ 2 Tagen	0·2796		„ 2 Tagen	0·2823
	„ 3 „	0·2825		„ 3 „	0·2665
Injection von 0·2/10 Neutuberculin	„ 2 Std.	0·3158	Injection von 0·4 reinem Neutuberculin	„ 2 Std.	0·3184
	„ 4 „	0·3732		„ 4 „	0·3722
	„ 6 „	0·3686		„ 24 „	0·2932
	„ 24 „	0·2783		„ 2 Tagen	0·2756
	„ 2 Tagen	0·2729		„ 3 „	0·2812

(Fortsetzung.)

Injectionsmenge	Zeit der Blutalkalescenz-Messung	Blutalkalescenz
Injection von 0·6 reinem Neutuberculin	Nach 2 Std.	0·3047
	„ 4 „	0·3481
	„ 6 „	0·3884
	„ 24 „	0·2936
	„ 2 Tagen	0·2784
	„ 3 „	0·2753
Injection von 0·8 reinem Neutuberculin	„ 2 Std.	0·2875
	„ 4 „	0·3785
	„ 24 „	0·2835
	Nach 2 Tagen	0·2775
	„ 4 „	0·2852
Injection von 1·0 reinem Neutuberculin	„ 2 Std.	0·3136
	„ 4 „	0·3845
	„ 6 „	0·3829
	„ 24 „	0·2944
	„ 2 Tagen	0·2871
	„ 3 „	0·2871
	„ 4 „	0·2868

3. **Marie Pie.**, 29 Jahre alt. Dienstmädchen. Phthisis pulmon. Aufenthaltsdauer 6 Wochen. Gebessert entlassen.

Injectionsmenge	Zeit der Blutalkalescenz-Messung	Blutalkalescenz
	Vor der Inject.	0·3284
Injection von 0·4/100 Neutuberculin	Nach 2 Std.	0·3825
	„ 4 „	0·4034
	„ 6 „	0·4316
	„ 24 „	0·3347
	„ 2 Tagen	0·3175
	„ 3 „	0·3228
Injection von 0·6/100 Neutuberculin	„ 2 Std.	0·3654
	„ 4 „	0·3946
	„ 24 „	0·3325
	„ 2 Tagen	0·3192
	„ 4 „	0·3253
Injection von 0·8 Neutuberculin	„ 2 Std.	0·3947
	„ 4 „	0·4362
	„ 6 „	0·4435
	„ 24 „	0·3317
	„ 2 Tagen	0·3292
	„ 4 „	0·3287
Injection von 1·0/100 Neutuberculin	„ 2 Std.	0·3826
	„ 4 „	0·4159
	„ 6 „	0·4386
	„ 24 „	0·3425
	„ 2 Tagen	0·3371
	„ 3 „	0·3293
Injection von 0·2/10 Neutuberculin	„ 2 Std.	0·3765
	„ 4 „	0·4224
	„ 6 „	0·4535
	„ 2 Tagen	0·3482
	„ 3 „	0·3361
Injection von 0·4/10 Neutuberculin	Nach 2 Std.	0·3919
	„ 4 „	0·4427
	„ 6 „	0·4548
	„ 24 „	0·3297
	„ 2 Tagen	0·3343
	„ 3 „	0·3328
Injection von 0·6/10 Neutuberculin	„ 2 Std.	0·3926
	„ 4 „	0·4215
	„ 6 „	0·4537
	„ 24 „	0·3350
	„ 2 Tagen	0·3283
	„ 3 „	0·3276
Injection von 0·8/10 Neutuberculin	„ 2 Std.	0·3785
	„ 4 „	0·4327
	„ 6 „	0·4487
	„ 24 „	0·3365
	„ 2 Tagen	0·3348
	„ 4 „	0·3264
Injection von 0·2 reinem Neutuberculin	„ 2 Std.	0·3854
	„ 4 „	0·4529
	„ 6 „	0·4618
	„ 24 „	0·3434
	„ 2 Tagen	0·3325
	„ 3 „	0·3418
Injection von 0·4 reinem Neutuberculin	„ 2 Std.	0·3846
	„ 4 „	0·4538
	„ 6 „	0·4552
	„ 24 „	0·3338
	„ 2 Tagen	0·3346
	„ 3 „	0·3187
	„ 4 „	0·3325

Aus vorstehenden Tabellen erhellt übereinstimmend die Thatsache, dass die Blutalkalescenz einige Zeit nach der subcutanen Injection des Neutuberculins eine erhebliche Steigerung erfährt. Diese Alkalizunahme kann uns Angesichts der Erfahrungen Loewy-Richter's nicht überraschen (s. o.), nachdem diese Autoren einige Zeit nach der Einverleibung von Gewebssäften und albumoseartigen Körpern constant eine starke Hyperleukocytose beobachtet haben, welchem Stadium stets eine Blutalkalescenzzunahme entsprach.

In unseren Messungen war die Alkalisteigerung 2 Stunden nach der Injection deutlich zu constatiren; dieselbe nahm darauf noch zu und hatte ca. 6 Stunden nach dem Eingriffe ihr Maximum erreicht. Nach 24 Stunden war im Allgemeinen die Alkalescenzgrösse nicht mehr erhöht; wenigstens war die gelegentliche Zunahme relativ zu gering, als dass sie unzweideutig auf die vorangegangene Injection hätte bezogen werden können.

Mit den allmählich gesteigerten Dosen von Neutuberculin nahm die Grösse der Ausschläge nicht deutlich zu, wenn auch meistens, aber keineswegs constant, das Anwachsen der gesteigerten Werthe schneller vor sich ging, z. B. bereits nach 2 Stunden ein relativ erheblicheres geworden war. Endlich waren auch nach Beendigung der Untersuchungsreihen die absoluten Werthe der Blutalkalescenz gegenüber den ursprünglichen Ausgangsgrössen durchaus nicht bemerkenswerth gewachsen.

Die deutliche Besserung, welche die angeführten 3 Fälle klinisch darboten, kam in einer etwaigen Aenderung der Blutalkalescenzwerthe keineswegs zum Ausdruck.

Die subcutanen Injectionen verursachten unter den üblichen Cautelen gar keine localen Steigungen. Wenn, was übrigens ziemlich selten geschah, im Anschluss an die Injectionen die Körpertemperatur merklich anstieg, so wurde mit den weiteren Injectionen bis zur vollständigen Entfieberung gewartet.

Fassen wir zum Schlusse die erörterten Punkte nochmals kurz zusammen, so ergeben sich aus den vorliegenden Untersuchungen folgende Thatsachen:

I. Der Einfluss künstlicher Erwärmung auf die Grösse der Blutalcalescenz (Tab. I):

A. Eine allmähliche Ueberhitzung ändert die Werthe der Blutalkalescenz nach keiner Richtung hin.

B. Eine starke, plötzliche Ueberhitzung vermindert den Alkaligehalt erheblich, wie auch das Befinden der Thiere ausserordentlich beeinträchtigt wird.

II. Die Schwankungen der Blutalkalescenz nach der intravenösen Injection von 1·0 ccm Diphtherie-Toxin:



A. Bei Zimmertemperatur findet bereits nach 1 bis 2 Stunden eine erhebliche Erniedrigung der Blutalkalescenz statt, welche bis unmittelbar vor dem in 6 bis 8 Stunden constant eintretenden Vergiftungstode der Versuchsthiere zu verfolgen ist (Tab. II.)

B. Die allmähliche Ueberhitzung schützt den Organismus vor der rapiden Abnahme der Blutalkalescenz und vor der letalen Wirkung der Infection. Der Alkaligehalt erhält sich unter dem günstigen Einfluss der erhöhten Körpertemperatur im Grossen und Ganzen fast auf seinem ursprünglichen Niveau; die inficirten Thiere bleiben am Leben, bezw. gehen erst nach einigen Tagen zu Grunde. Die vorsichtige Erhitzung beeinflusst also den Verlauf der acuten Infectionskrankheit äusserst günstig (Tab. III).

III. Die Schwankungen der Blutalkalescenz nach der intravenösen Injection von 2·0 bis $^1/_{10}$ Diphtherie-Antitoxin (Nr. III bis 250fach):

A. Bei normaler Körpertemperatur lässt sich im Blute eine deutliche Alkalivermehrung constatiren, welche ca. 4 bis 6 Stunden nach dem Eingriffe ihren Höhepunkt erreicht hat, und nicht bis zu 24 Stunden anhält (Tab. IV).

B. Unter dem Einflusse künstlicher, allmählicher Temperaturerhöhung ist weder irgend eine Schädigung, noch eine Vermehrung der Alkalizunahme zu beobachten. Die Steigerung der Blutalkalescenzwerthe ist sowohl in ihrem Grade, als auch in ihrer gesammten Dauer von der, bei Zimmertemperatur und nach demselben Eingriff gemessenen Erhöhung, nicht verschieden. Dieselbe scheint nur schneller vor sich zu gehen (Tab. V).

C. Nach der Injection von 1·5 ^{ccm} reinem Diphtherie-Antitoxin (Nr. III, bis 250fach) sind die Blutalkalescenzsteigerungen sowohl in ihrem Anwachsen, als auch in den endlichen Werthen deutlich grösser, aber die Zunahmen sind keineswegs der Quantität der injicirten Antitoxin-Dosen proportional. Die künstliche Erwärmung benachtheiligt die Alkalierhöhungen nicht (Tab. VI).

IV. Die Schwankungen der Blutalkalescenz:

A. Bei Zimmertemperatur:

a) Nach der intravenösen Injection von 2·0 bis $^1/_{10}$ Diphtherie-Antitoxin + 1·0 Diphtherie-Toxin wird der Alkalescenzgrad erheblich vermindert und sinkt nach ca. 4 Stunden ad maximum. Der Blutalkalescenzgrad kehrt bis zum Exitus der Thiere nicht zu seiner ursprünglichen Norm zurück, welcher nach 1 bis spätestens 2 Tagen unter heftigen Vergiftungserscheinungen erfolgt (Tab. VII).



b) Nach der intravenösen Injection von 2·0 reinem Antitoxin (Nr. III bis 250fach) + 1·0 Toxin nimmt die Blutalkalescenz deutlich ab, am stärksten nach ca. 4 Stunden. Diese Erniedrigung ist aber nach 24 Stunden nicht mehr zu beobachten. Trotzdem die Ausschläge selbst gegenüber den nach den kleineren Injectionsdosen gewonnenen nicht auffällig andere sind, erholen sich die Versuchsthiere von der schweren Infectionskrankheit langsam und bleiben am Leben (Tab. VIII).

c) Nach der intravenösen Injection von 2·0 reinem Antitoxin (Nr. III bis 250 fach) + 0·5 Toxin werden die Grössen der Blutalkalescenz nach keiner Richtung hin wesentlich beeinflusst (Tab. IX).

B. Bei gleichzeitig künstlicher Erhöhung der Körpertemperatur:

a) Nach der Injection von 2·0 bis $^1/_{10}$ Antitoxin + 1·0 Toxin wird die Blutalkalescenz ebenfalls erniedrigt, ad maximum nach 4 Stunden, aber die Ausschläge betragen nur bis 0·05 Vol.-Procent. Die Verminderung hält nur geringere Zeit an, constant weniger als 24 Stunden. Das Befinden der Thiere erscheint wenig beeinträchtigt, sie bleiben sämmtlich am Leben (Tab. X).

b) Nach der Injection von 2·0 reinem Antitoxin (Nr. III bis 250fach) + 1·0 Toxin ist keine Alkaliabnahme zu verzeichnen, die ursprünglichen Werthe bleiben intact; die Thiere erkranken überhaupt nicht (Tab. XI).

c) Nach der Injection von 2·0 reinem Antitoxin + 0·5 Toxin sind die Thiere ebenfalls vollständig gesund, und der Alkalescenzgehalt des Blutes steigt sogar nicht unerheblich an, im Maximum in den beiden beobachteten Fällen nach ca. 4 Stunden bis zu 0·06 Vol.-Proc. (Tab. XII).

V. In 3 klinischen Fällen, in welchen an Diphtherie erkrankte Menschen mit Seruminjectionen bei günstigem Krankheitsverlaufe behandelt worden sind, lassen sich im Anschluss an die Antitoxin-Einverleibung deutliche Alkalescenzsteigerungen im Blute wahrnehmen, die innerhalb der ersten 4 bis 6 Stunden am bedeutendsten anwachsen und Ausschläge bis über 0·1 Vol.-Procent NaOH ergeben.

VI. Mit Neutuberculin in langsam ansteigenden Dosen behandelte Individuen weisen bereits 2 Stunden nach den Injectionen beträchtliche Alkalescenzvermehrungen in ihrem Blute auf, welche bis zu 6 Stunden nach dem Eingriffe noch zunehmen, nach 24 Stunden im Allgemeinen aber nicht mehr zu constatiren sind. Mit den grösseren Quantitäten von Neutuberculin, welche allmählich zur Verwendung gelangten, steigt die Grösse der Ausschläge nicht, ebenso wie am Ende der Untersuchungsreihen die Werthe der Blutalkalescenz gegenüber den ursprünglichen nicht gewachsen erscheinen.

Des Weiteren mögen zum Schluss noch folgende bemerkenswerthe Punkte Erwähnung finden:

VII. Die Schultzenstein'sche Methode der Blutalkalescenzmessung gestattet bei den geringsten Erfordernissen an Blutmaterial oft hinter einander folgende Untersuchungen ohne jeden Schaden für den Organismus der Thiere, und ergiebt die relativen Schwankungen der Blutalkalescenz in zuverlässigen, in allen Controlwerthen constant übereinstimmenden Zahlen.

VIII. Das Auftreten aller vorstehend gemessenen Alkaliveränderungen des Blutes, sowohl Abnahme, als auch Steigerungen, entspricht zeitlich durchwegs dem von den obengenannten Autoren mit denselben Injectionskörpern einwandsfrei und übereinstimmend erzielten Stadium der Hypo- bezw. Hyperleukocytose (Tab. II, IV, VI A, VII, VIII, IX). (Neutuberculin.) (Loewy-Richter, Jacob.)

IX. Ebenso war weiterhin der günstige Einfluss der künstlichen allmählichen Erhitzunz, sowohl im Hinblick auf den Infectionsverlauf, als auch bezüglich der Blutalkalescenz-Steigerung, bezw. der Verhütung der Erniedrigung des Alkaligehaltes in allen Fällen nur zu der gleichen Zeit und unter eben denselben Versuchsbedingungen zu constatiren, welche mit den bei erhöhter Körpertemperatur von Loewy-Richter, Nepilly und Paech ermittelten Vermehrungen der Anzahl der Leukocyten Hand in Hand gehen (Tab. III, V, VI B, X, XI, XII). (3 klinische Diphtherie-Fälle.)

X. Aus diesen Thatsachen allein geht noch nicht hervor, ob die Loewy-Richter'sche Ansicht zu Recht besteht, welche als Ursache für die im Stadium ausgeprägter Hyperleukocytose ermittelte Vermehrung der Blutalkalescenz den gesteigerten Zerfall weisser Blutkörperchen anspricht, sowie die in dem Stadium reichlicher Hyperleukocytose gemessene Verminderung des Alkalescenzgrades durch eine geänderte Vertheilung oder verminderte Bildung der Leukocyten zu erklären sucht; — oder die Meinung Jacob's, welcher die von den Leukocyten gegen die Infectionserreger ausgeübten Schutzkräfte an die lebenden Zellen gebunden glaubt, nicht an den Zerfall der Leukocyten, und ihre Schwankungen auf die jeweilige, positiv oder negativ chemotaktische Wirkung der Infectionsstoffe zurückführt.

Zum Schluss sei es mir gestattet, Hrn. Geheimen Medicinalrath Professor Dr. Kast für die freundliche Anregung zu obigem Thema, sowie die gütige Ueberweisung des Materiales und das grosse Interesse für die vorliegende Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen. Ebenso bin ich Hrn. Pivatdocenten Dr. Kühnau für die mir jeder Zeit gewährte liebenswürdige Unterstützung zu vielem Danke verpflichtet.



Das Wasser der Spree innerhalb der Stadt Berlin im Jahre 1886 und im Jahre 1896 in bakteriologischer und chemischer Beziehung.

Von

Dr. med. **Georg Frank**
in Wiesbaden.

Im Jahre 1886/87, in der Zeit vom 4. April 1886 bis zum 2. März 1887, habe ich, damals Assistent am hygienischen Institut der Universität Berlin, unter Leitung des Hrn. Geh. Rath Prof. Dr. R. Koch das Wasser der Spree innerhalb und unterhalb Berlin an 22 Tagen chemisch und bakteriologisch untersucht. Ueber die dabei gewonnenen Resultate habe ich im Jahre 1888[1] berichtet. 10 Jahre später haben zwei Assistenten desselben Instituts, jetzt unter Leitung des Hrn. Geh. Rath Prof. Dr. Rubner, die Herren Stabsarzt Dr. Dirksen und Dr. Oscar Spitta diese Untersuchungen wiederholt.[2]

Bei dieser zweiten Untersuchung wurden die Proben an denselben Stellen und auch an denselben Tagen — mit einer Ausnahme 1886, 27. Juli; 1896, 28. Juli — wie bei der ersten entnommen. Ein zweiter Unterschied betrifft die Zahl der gemachten Untersuchungen: bei der ersten wurden 22 — 19 im Jahre 1886, 3 im Jahre 1887 —, bei der zweiten wurden nur halb so viele Untersuchungen, 11 — in der Zeit vom 14. Juli bis zum 11. December 1896 —, gemacht.

In den 10 Jahren von 1886 bis 1896 haben sich die Dinge an der Spree, sowohl oberhalb wie innerhalb der Stadt Berlin, sehr verändert. Die Bevölkerung in den Vororten Berlins, zwischen Köpenick und Oberbaumbrücke, ist gewaltig angewachsen. Die Zahl der industriellen An-

---

[1] *Diese Zeitschrift*. Bd. III. S. 355—404.

[2] *Archiv für Hygiene*. Bd. XXXV. S. 85—135



lagen — und wohl auch der Vergnügungs-Etablissements — hat stark zugenommen. Das Canalisationswerk der Stadt Berlin ist seitdem sehr vorgeschritten, seiner Beendigung beinahe entgegengeführt, soweit bei einer so rasch und so stark sich vermehrenden Stadt, wie Berlin, von der Vollendung einer Anlage, an die täglich neue Ansprüche herantreten, überhaupt geredet werden kann. Das Strombett der Spree ist in dieser Zeit einer gründlichen Reinigung und Correctur unterzogen worden. Der Flussverkehr hat sehr stark zugenommen; neue Bauten und Anlagen, die demselben dienen, sind an den Ufern entstanden.

Dass unter diesen veränderten Verhältnissen das Wasser der Spree im Jahre 1896 eine andere Beschaffenheit zeigen könnte, als im Jahre 1886, mag Manchem von vornherein als sehr wahrscheinlich erscheinen. Eine Untersuchung des Spreewassers zur Beurtheilung dieser Frage, ob die veränderten Verhältnisse auf die Beschaffenheit des Wassers einen Einfluß ausgeübt hätten, und in welcher Richtung dieser Einfluss sich geltend gemacht habe, war also gewiss eine dankbare und dankenswerthe Aufgabe. Damit haben sich Dirksen und Spitta nicht begnügt, sie sind weiter gegangen und haben die Schlüsse, welche ich aus meinen Untersuchungen des Jahres 1886/87 zog, mit den ihrigen verglichen und geprüft. Sie sind dabei zu Anschauungen und Folgerungen gekommen, welche die meinigen als irrig erweisen sollen.

Dies war für mich die Veranlassung, meine Arbeit an der Hand der von Dirksen und Spitta gemachten Einwände zu prüfen, gleichzeitig aber auch an ihre eigene Arbeit die kritische Sonde anzulegen.

Mein Urtheil über den Zustand der Spree im Jahre 1886/87 war folgendes: Die Spree betritt Berlin in schon verunreinigtem Zustande. Die Verunreinigung nimmt innerhalb Berlin sehr stark zu. Hierbei zeigt sich der Unterschied, dass die Verunreinigung im Hauptstrome der Spree, wenngleich an und für sich sehr stark, doch in einem geringeren Masse als in dem Nebenarme, dem sogenannten Landwehrcanale, stattfindet. Den Hauptgrund der Verunreinigung des Stromes erkannte ich in dem Zustande der anlagernden, nicht oder nur theilweise canalisirten Stadttheile, die, wie ich vermuthete, einen Theil ihrer Abwässer in die Spree einleiteten. Des weiteren war ich der Ansicht, dass auch den Nothauslässen, sowohl den selbstthätigen wie auch den regulirbaren, ein gewisser Einfluss zuzusprechen sei. Ein drittes Moment der Verunreinigung sah ich in dem Schiffsverkehr auf der Spree. Hierbei dachte ich nicht allein an den Lösch- und Ladeverkehr, an das auf der Spree, besonders innerhalb Berlin, übliche Vorwärtstreiben der Schiffe mit Stangen, das den auf dem Boden abgesetzten Schlamm aufrührt und wieder in die Höhe bringt, sondern auch an das Leben und Treiben der

Schiffsbevölkerung, die allen Unrath, alle Schmutzwässer direct in den Fluss abstösst.

Dirksen und Spitta ziehen aus ihren Untersuchungen folgende Schlüsse: Eine Verunreinigung des Spreewassers innerhalb Berlin findet auch heute noch, und zwar in nicht geringerem Grade wie 1886 statt. Die Ursache dieser Verunreinigung war im Jahre 1886 ebenso wie im Jahre 1896 ausschliesslich der Lösch- und Ladeverkehr der Schiffe. All' die Abwässer, welche aus der Stadt (Nothauslässen) oder von den Schiffen in die Spree hineingelangen können, sind ganz harmlose Dinge, die trüben kein Wässerchen.

Prüfen wir nun die Beweise, welche Dirksen und Spitta für ihre Anschauungen beibringen. Dies allein genügt aber nicht, um die Kritik, welche beide Autoren an meinen und ihren Untersuchungen üben, klarzulegen, sondern wir müssen auch die Weise beleuchten, in welcher sie eigene und andere Untersuchungsresultate zusammenfassen.

In einer Tabelle[1] stellen Dirksen und Spitta die Resultate ihrer bakteriologischen Untersuchungen aus dem Jahre 1896 und der meinigen aus dem Jahre 1886 zusammen. In ihrer Aufstellung haben sie die in den beiden Jahren an den entsprechenden Entnahmestellen bestimmten Keimmengen untereinandergeschrieben; ich werde die Zahlen getrennt aus dem Jahre 1886 und 1896 in zwei Tabellen (Seite 190) neben einander stellen.

Betrachtet man zuerst jede der beiden Tabellen für sich, so erkennt man auf den ersten Blick, dass im Jahre 1886 die Menge der Bakterien des Spreewassers von der Oberbaumbrücke an von Entnahmestelle zu Entnahmestelle[2] sehr stark zunimmt. Die Untersuchungen vom 17. November 1886 und 1. December 1886 machen hiervon eine Ausnahme, insofern als an diesen beiden Tagen das Spreewasser innerhalb Berlin an mehreren Stellen geringere Keimmengen mit sich führte, als an der Oberbaumbrücke. Diese Abnahme ist an und für sich nur unbedeutend und durchaus unregelmässig (vgl. auch Tabelle II, S. 194). Die in jenen 11 Untersuchungen festgestellte Vermehrung der Keime innerhalb Berlin erfolgt jedoch nicht regelmässig; dieselbe nimmt nicht von Entnahmestelle zu Entnahmestelle in gleichmässigem Schritte zu, sondern sie geht sprunghaft vor; auch kommt es gar nicht selten vor, dass an unterhalb gelegenen Orten die Keimmengen geringer waren, als an höher aufwärts gelegenen. Die Verunreinigungen erfolgten also an den verschiedenen Orten und an den verschiedenen Tagen in durchaus ungleicher Stärke. Trotz dieser Unregelmässigkeiten ist aber die ansteigende Tendenz nicht zu verkennen. Ein anderes Bild geben die Zahlen aus dem Jahre 1896. Zuerst nimmt die Menge der Keime durchaus nicht mehr in so starkem

[1] *Archiv für Hygiene.* Bd. XXV. S. 105.
[2] Vgl. *Diese Zeitschrift.* Bd. III. Tafel IX.



	14. Juli	27. Juli	11. August	25. August	8. Septbr.	22. Septbr.	6. Octbr.	20. Octbr.	3. Novbr.	17. Nov.	1. Decbr.
Grünau	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1. Oberbaumbrücke	8 400	1 900	4 500	4 200	7 000	6 700	1 900	2 600	10 300	8 100	5 900
2. Janowitzbrücke .	18 800	13 200	19 900	9 300	21 800	15 000	5 300	6 700	11 100	7 800	4 600
3. Friedrichsbrücke	11 500	130 000	27 000	15 400	65 000	40 000	75 000	25 900	22 800	15 300	21 000
4. Ebertsbrücke . .	12 100	30 000	45 000	14 400	144 000	154 000	50 000	22 800	132 500	8 400	10 100
5. Marschallbrücke .	49 000	30 000	51 000	17 100	136 800	108 000	16 600	15 000	36 500	6 100	4 800
6. Moltkebrücke . .	130 000	64 800	63 000	7 300	385 000	143 000	53 200	18 600	240 000	5 800	5 500
7. Moabiterbrücke .	98 000	72 000	90 000	52 300	96 000	154 000	78 500	45 000	51 000	41 400	6 200
8. Hafenplatz . .	150 000	494 000	350 000	200 000	200 000	260 000	165 000	300 000	216 000	198 000	27 000
9. Lichtensteinbrücke	121 000	320 000	90 000	42 500	540 000	356 400	162 000	224 600	—	35 100	19 600
10 Sacrow	8 300	4 000	—	2 000	24 700	6 800	12 400	11 100	20 300	3 900	4 500

1896

	14. Juli	28. Juli	11. August	25. August	8. Septbr.	22. Septbr.	6. Octbr.	20. Octbr.	3. Novbr.	17. Nov.	1. Decbr.
Grünau	1 700	7 000	1 100	540	600	400	600	1 400	200	2 200	400
1. Oberbaumbrücke	12 800	20 800	35 400	23 400	10 400	29 400	11 000	5 300	2 800	3 200	4 500
2. Janowitzbrücke .	16 000	6 340*	77 400	57 400	16 400	27 000	13 200	5 800	11 500	4 200	3 200
3. Friedrichsbrücke	36 900	22 400	84 600	34 400	14 400	13 000	7 100	2 200	3 000	2 000	4 320
4. Ebertsbrücke . .	2 700	9 160*	152 200	221 400	17 200	8 020	13 400	2 400	3 400	15 400	2 400
5. Marschallbrücke .	6 700	4 970*	149 600	53 400	15 200	7 400	11 700	23 000	17 500	2 800	10 000
6. Moltkebrücke . .	12 700	29 000	936 000	41 200	14 200	5 400	18 200	4 400	1 600	2 200	5 800
7. Moabiterbrücke .	30 300	17 400	81 000	84 600	17 600	8 000	10 000	16 000	3 000	4 800	4 800*
8. Hafenplatz . . .	15 900	38 400	7 200*	12 600	22 500	8 400	12 800	37 000	19 200	3 400	2 400
9. Lichtensteinbrücke	11 600	35 800	65 200	5 200	43 540	20 600	45 200	13 400	15 000*	6 400	4 400
10. Sacrow	158*	7 000	4 200	3 800	186*	800	110	4 400	800	1 400	3 400

Bemerkung. Die mit einem * versehenen Zahlen sind zweifelhaft und aller Wahrscheinlichkeit nach zu klein. Dieselben sind, da die mit der Verdünnung gegossene Platte meist durch Verflüssigung unbrauchbar geworden war, einer der anderen beiden Platten entnommen. In der aus der Verdünnung hergestellten Platte müssen stets weniger Keime wie in den unverdünnten sein; deswegen sollten doch wohl die anderen Platten rascher verflüssigt sein, als die mit der Verdünnung gegossene, aber nicht umgekehrt, wie hier angegeben ist. Frank.)

Maasse von Entnahmestelle zu Entnahmestelle zu; auch constatiren wir sehr viel häufiger an unterhalb gelegenen Entnahmestellen geringere Keimmengen als an der Oberbaumbrücke. An einem Tage, am 22. September, nimmt sogar die Keimmenge von der Oberbaumbrücke an bis zur Moltkebrücke regelmässig ab und zeigt nur an der Moabiterbrücke eine geringe Steigerung, die aber auch noch unter der Höhe der Bakterienmenge an der Oberbaumbrücke zurückbleibt. Von den übrigen Untersuchungen weicht auch das Resultat der Untersuchung vom 11. August sehr stark ab. Schon an der Oberbaumbrücke enthält das Wasser an diesem Tage sehr viele Keime. Bei keiner der anderen 10 Untersuchungen des Jahres 1896 wurde nochmals eine gleich grosse Keimmenge bestimmt. Trotzdem nimmt dieselbe stetig von Entnahmestelle zu Entnahmestelle zu und erreicht an der Moltkebrücke die ganz aussergewöhnliche Höhe von 936 000 Keimen in 1 ^{ccm} Wasser. Vergleichen wir mit dieser einen Zahl die Bakterienmenge der 10 anderen an der gleichen Entnahmestelle geschöpften Wasserproben, so finden wir die nächsthöchste am 25. August. Aber auch diese ist nur $^1/_{22}$ der vom 11. August (41 200 : 936 000); bei den 9 übrigen Untersuchungen schwankt die Keimmenge zwischen 1600 bis 29 000 Keime in 1 ^{ccm} Wasser. Zählt man die Werthe der 10 Untersuchungen, mit Ausnahme der vom 11. August, zusammen, so erhält man die Zahl 134 700. 134 700 ist beinahe der 7. Theil von 936 000. Diese eine Untersuchung vom 11. August zählt also etwa ebenso viel wie 70 sonstige zählen würden. Diese ganz abnorm hohe Zahl verdient unsere ganz besondere Beachtung. Dirksen und Spitta haben das nicht erkannt. Dies erklärt einen Theil ihrer irrigen Vorstellungen und falschen Urtheile. Auch die Untersuchung vom 25. August zeigt zum Theil ähnliche, wenn auch nicht so auffallende Abnormitäten.

Gehen wir nun dazu über, das Verhalten des Spreewassers an den verschiedenen Entnahmestellen an denselben Tagen im Jahre 1886 und 1896 mit einander zu vergleichen.

Das Wasser der Spree enthielt an der Oberbaumbrücke im Jahre 1896 an 8 Untersuchungstagen mehr Keime als im Jahre 1886. Die drei Tage, in denen im Jahre 1896 die Keimmenge geringer war als im Jahre 1886, fallen auf die Zeit vom 3. November bis zum 1. December 1896. An diesen Tagen war das Spreewasser überhaupt, im Vergleich zu den vorhergegangenen Wochen des Jahres 1896, relativ arm an Bakterien. An der nächstfolgenden Stelle der Janowitzbrücke hat sich das Verhältniss schon geändert. Nur noch an 5 Untersuchungstagen des Jahres 1896 ist der Keimgehalt höher als an den entsprechenden Tagen des Jahres 1886, an 6 dagegen geringer. An den beiden folgenden Entnahmestellen, der Friedrichsbrücke und der Ebertsbrücke, war der Keimgehalt nur noch



an 3 Untersuchungstagen des Jahres 1896 höher, an 8 aber niedriger als an den entsprechenden des Jahres 1886. An der Marschallbrücke finden wir dagegen eine kleine Steigerung: 4 Mal ist an den entsprechenden Tagen des Jahres 1896 die Keimzahl höher als im Jahre 1886. Bei der nächsten Stelle sinkt das Verhältniss wieder, nur an 3 Untersuchungstagen des Jahres 1896 wurde eine höhere Keimmenge als an den entsprechenden des Jahres 1886 gezählt. An der letzten Entnahmestelle im Hauptstrome, an der Moabiterbrücke, ist die Keimmenge nur noch an einem einzigen Untersuchungstage höher als an dem entsprechenden des Jahres 1886. Im Landwehrkanal aber an beiden Entnahmestellen, dem Hafenplatz und der Lichtensteinbrücke, bleibt bei allen 11 Untersuchungen im Jahre 1896 der Keimgehalt hinter dem des Jahres 1886 zurück.

Aus dem Vergleiche der bakteriologischen Untersuchungen der Jahre 1886 und 1896 ziehen Dirksen und Spitta folgende Schlüsse. Auf S. 107 sagen sie: „So zeigt sich, wenn die Stationen nach der Reihenfolge, wie sie flussabwärts folgen, betrachtet werden, dass an der Oberbaumbrücke während unserer Beobachtungszeit ein nicht unerheblich grösserer[1] Keimgehalt bestand, als im Jahre 1886, während an der Janowitzbrücke der Unterschied sich schon verwischt.“ Den ersten Theil dieses Satzes kann auch ich anerkennen; der zweite Theil desselben aber giebt die thatsächlichen Befunde nicht scharf genug wieder. Es kommt darin nicht zum Ausdruck, dass eine wirkliche Aenderung im Jahre 1896 gegenüber dem Zustande im Jahre 1886 — unter Berücksichtigung der Bakterienmenge — stattgefunden hat.

Und weiter unten, auf derselben Seite, sagen Dirksen und Spitta: „An den anderen Entnahmestellen im Hauptlauf der Spree ist der Keimgehalt so wechselnd, dass von einer wesentlichen Aenderung, d. h. Besserung gegen früher wohl nicht die Rede sein kann, während eine durchgängige, ganz auffallende Herabsetzung der Keimzahlen an den beiden Entnahmestellen im Landwehrcanal zu constatiren ist.“ Von diesem Satze kann ich dies Mal bloss den zweiten Theil unterschreiben, während ich die Richtigkeit des ersten bestreiten muss. Denn wie ich oben (S. 191 u. 192) gezeigt habe, treten an sämmtlichen Entnahmestellen unterhalb der Janowitzbrücke sehr wesentliche Aenderungen auf, und zwar solche der Verminderung der Keimmenge, die von Dirksen und Spitta auch als eine Besserung angesehen werden.

Im Gegensatze zu Dirksen und Spitta gelange ich also auf Grund desselben Zahlenmateriales zu folgenden Folgerungen:

[1] Gesperrt gedruckt ist bloss das, was auch Dirksen und Spitta auf diese Weise haben hervorheben wollen.

I. Die Spree tritt im Jahre 1896 mit Bakterien reicher beladen in die Stadt Berlin ein, als dies im Jahre 1886 der Fall war. Als die Ursachen dieses stärkeren Bakteriengehaltes im Jahre 1896 erachte ich die Zunahme der Bevölkerung in den Ortschaften am Oberlaufe der Spree zwischen Cöpenick und Oberbaumbrücke, die Vermehrung der Fabriksanlagen — wohl auch der Vergnügungs-Etablissements, welche Abwässer in die Spree einleiten können, die Steigerung des Schiffsverkehrs und wohl auch den Zulauf von Drainwässern aus den nördlichen Rieselfeldern.[1]

II. Im Jahre 1886 nimmt die Menge der Bakterien im Spreewasser innerhalb Berlin sehr stark zu, und zwar im Landwehrcanal noch vielmehr als im Hauptstrome. Im Jahre 1896 zeigt sich eine deutliche, unverkennbare Besserung des Spreewassers innerhalb Berlin in bakteriologischer Beziehung. Wenngleich auch in diesem Jahre noch die Keimmenge innerhalb der Stadt im Allgemeinen zunimmt, so ist diese Vermehrung nicht mehr so gross und so regelmässig wie im Jahre 1886.

Merkwürdiger Weise ist an einem Untersuchungstage — dem 22. September 1896 — der Keimgehalt des Spreewassers an allen anderen Entnahmestellen innerhalb Berlin sogar geringer als an der Oberbaumbrücke. An diesem Tage findet also in der Stadt Berlin selbst eine Reinigung der oberhalb verunreinigten Spree statt.

III. Im Jahre 1896 wird die Spree oberhalb Berlin mehr, innerhalb Berlin aber weniger stark verunreinigt, als dies im Jahre 1886 der Fall war. Es ist also eine thatsächliche Besserung dieser Verhältnisse eingetreten.

IV. Das Wasser der Spree bei Sacrow, nach dem Durchgange durch die Havelseeen, enthielt im Jahre 1886 in fast allen Untersuchungen weniger Keime als an den weiter aufwärts gelegenen Entnahmestellen; jedoch erreichte dieser Rückgang nicht immer die Keimmenge an der Oberbaumbrücke. Im Jahre 1896 dagegen enthielt das Wasser bei Sacrow in allen Untersuchungen weniger Keime als an der Oberbaumbrücke.

Es hängt dies damit zusammen, dass die Spree sowohl innerhalb Berlin als auch unterhalb (wofür zwei im Jahre 1897 gemachte bakteriologische Untersuchungen sprechen) im Jahre 1896 weniger stark verunreinigt wurde, als im Jahre 1886.

V. Es wurde also die Spree im Jahre 1896 oberhalb Berlin mehr, innerhalb und unterhalb Berlin aber weniger stark verunreinigt als im Jahre 1886.

[1] Seit meinem Weggange von Berlin im März 1888 sind mir die dortigen Verhältnisse ziemlich fremd geworden. Um ein begründetes Urtheil darüber abgeben zu können, in welchem Umfange jede dieser Möglichkeiten in Wirklichkeit an dieser Keimvermehrung betheiligt ist, gehört eine genaue Kenntniss aller einschlägigen Verhältnisse, die nur am Orte selber gewonnen werden kann, über die ich also nicht verfüge. Die Reihenfolge, in der diese Möglichkeiten genannt sind, ist also rein willkürlich und soll durchaus nichts der wirklichen Reihenfolge der Dinge präjudiciren.



Die in obigen Tabellen angeführten Zahlen sind sicherlich etwas kraus und mag die Handhabung derselben Manchem unbequem sein. Ich habe dieselben deswegen in der Weise umgerechnet, dass ich die an jedem einzelnen Untersuchungstage bei der Oberbaumbrücke gefundene Keimmenge als Einheit angenommen, zum Ausdrucke derselben die Zahl 100 gewählt und die übrigen Zahlen auf diese Einheit, die Zahl 100, umgerechnet habe.

Tabelle II.

1886

	14. Juli	27. Juli	11. August	25. August	8. Septbr.	22. Septbr.	6. October	20. October	8. Novbr.	17. Novbr.	1. Decbr.
Oberbaumbrücke	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Janowitzbrücke	224	695	422	225	311	194	279	258	111	96	81
Friedrichsbrücke	138	6947	600	366	928	597	3945	996	221	189	356
Ebertsbrücke	144	1579	1000	350	2057	2149	2684	877	1283	103	171
Marschallbrücke	595	1579	1133	407	1954	1612	874	577	354	77	81
Moltkebrücke	1547	3410	1400	173	5500	2134	2800	715	2330	72	93
Moabiterbrücke	1166	3789	2000	1245	1371	2149	4135	1738	495	511	105
Hafenplatz	1786	26000	7777	4761	2857	3880	8684	11537	2096	2444	457
Lichtensteinbrücke . . .	1440	17210	2000	1011	7714	5319	8526	8638	—	433	332
Sacrow	99	210	93	47	353	101	653	169	197	48	76

1896

	14. Juli	28. Juli	11. August	25. August	8. Septbr.	22. Septbr.	6. Octbr.	20. Octbr.	3. Novbr.	17. Novbr.	1. Decbr.
Oberbaumbrücke	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Janowitzbrücke	125	30*	219	145	155	92	120	109	401	131	73
Friedrichsbrücke	288	107	239	142	138	44	64	41	107	63	96
Ebertsbrücke	21	44*	429	945	165	27	131	45	121	481	53
Marschallbrücke	52	24*	423	228	146	25	106	453	625	87	222
Moltkebrücke	99	139	2813	176	136	15	165	83	56	68	129
Moabiterbrücke	236	83	228	361	165	27	91	302	106	150	107
Hafenplatz	124*	184	23*	54	216	28	116	698	686	106	53
Lichtensteinbrücke . . .	99	172	184	22	419	72	411	253	536*	200	98
Sacrow	12	34	11	16	1·8*	2·7	1*	83	28	47	78

Auf S. 112 sagen Dirksen und Spitta folgendes: „Wenn wir nun also als ausgemacht ansehen, dass nur in seltenen Fällen die Canalisation durch ihre Nothauslässe eine Verschmutzung der öffentlichen Wasserläufe verursacht, so drängt sich uns die Frage auf, welche anderen Umstände wohl die Hauptschuld an der Verunreinigung der

Wasserläufe tragen und besonders, wodurch gerade an bestimmten Stellen, z. B. an der Moltkebrücke, eine so starke Steigerung des Bakteriengehaltes regelmässig verursacht wird. Wie oben schon erwähnt, führt G. Frank letzteren Umstand darauf zurück, dass damals der Stadttheil Moabit noch nicht canalisirt war, und dass gerade bei jener Brücke ein grosser alter Canal mündet, eine Ansicht, die uns jetzt als unhaltbar erscheint, nachdem dort die Canalisation durchgeführt ist. Vergleicht man die graphische Darstellung unserer Keimzählungen in Anlage 2 mit den gleichfalls dort eingetragenen Ergebnissen der Frank'schen Untersuchung, so kommt man zu dem interessantenErgebniss, dass der Charakter beider Curven genau der gleiche ist, indem dieselben je einen kleineren Gipfel bei der Ebertsbrücke und einen erheblich grösseren bei der Moltkebrücke aufweisen."

Dirksen und Spitta haben also aus den bei ihren Untersuchungen gewonnenen Zahlen sogenannte Mittelwerthe berechnet. Dies zu thun, habe ich bei meiner Arbeit unterlassen, und zwar mit vollster Absicht, weil ich nämlich der Ansicht bin, dass Mittelwerthe nur dann richtig sind, wenn sie aus einer wirklich grossen Reihe von möglichst gleichmässigen Einzelzahlen gewonnen werden. Denn nur eine grosse Zahlenreihe vermag die Fehler der einzelnen Zahlen auszumerzen. Unter einer grossen Zahlenreihe, aus der annähernd richtige Mittelwerthe herausgerechnet werden können, verstehe ich aber nur eine solche von mindestens mehreren Hunderten oder besser noch mehreren Tausenden von Einzelzahlen. Die Statistik hat nur dann Werth, wenn sie mit Kritik und auf Grund grosser Zahlenreihen geübt wird. Eine Statistik mit kleinen Zahlen ist eine müssige Spielerei und häufig noch etwas Schlimmeres, sie ist eine Täuschung.

Aus meiner Arbeit standen mir für jede Entnahmestelle 22 einzelne Zahlen für jede Bestimmung zur Verfügung. Dirksen und Spitta haben nur 11 Untersuchungen gemacht. 11 und 22 aber sind nach meiner Ansicht bescheidene Zahlen. Dirksen und Spitta sind entgegengesetzter Ansicht. Auf S. 117 sagen sie nämlich:

„Eine Betrachtung der in der Anlage 1 zusammengestellten Ergebnisse der chemischen Untersuchung zeigt, dass sich — was die erste Frage anlangt — irgend eine Regelmässigkeit nicht erkennen lässt. Die Differenzen der Werthe sind relativ so geringe, dass uncontrolirbare accidentelle Umstände bei der Wasserprobeentnahme u. A. m. den wahren Sachverhalt leicht verdecken können. Unter solchen Umständen empfiehlt es sich, die Durchschnittszahlen zu berechnen, da man hoffen kann, dass sich bei ihnen die kleinen Zufälligkeiten compensiren und ausgleichen werden."



Und weiter S. 119:

„Die Berechnung der Durchschnittswerthe und deren Zusammenstellung liess aber schon eine gewisse Regelmässigkeit erkennen. Frank hat es nun unterlassen, solche Durchschnittswerthe zu berechnen und wir haben uns deswegen nachträglich dieser Aufgabe unterzogen. Einmal wollten wir sehen, ob sich aus dem Gewirr seiner Zahlen etwas Greifbares und Gesetzmässiges extrahiren liesse und dann wünschten wir seine Resultate mit den unseren besser vergleichen zu können."

Nachdem wir also diese Ansichten kennen gelernt haben, wollen wir dazu übergehen, nachzusehen, wie Dirksen und Spitta rechnen und was bei dieser Art von Rechnerei herauskommt.

Dirksen und Spitta haben ganz mechanisch die an jeder Entnahmestelle bei den Untersuchungen bestimmten Zahlen unter einander gestellt, addirt und diese Summe durch die Zahl 11 dividirt; den so gefundenen Werth nennen sie dann eine Mittelzahl. Ein Zweifel, ob die entsprechenden 11 Zahlen auch unter einander gleichwerthig sind und deswegen ohne Weiteres mit einander verglichen werden können, kommt ihnen nicht auf. Auf S. 191 u. 192 habe ich schon darauf aufmerksam gemacht, dass die einfache Vergleichung der an den verschiedenen Untersuchungstagen des Jahres 1896 bestimmten Keimmengen sehr grosse Differenzen ergiebt und also darauf hinweist, dass auch sehr verschiedene Umstände mitgewirkt haben müssen. Bei 9 von den 11 Untersuchungen konnten wir eine Vermehrung der Bakterienmenge des Spreewassers innerhalb Berlin, die häufige Schwankungen zeigte und sich im Allgemeinen innerhalb mässiger Grenzen hielt, erkennen. Bei einer Untersuchung, der vom 22. September, sahen wir das Gegentheil, nämlich, dass das Wasser der Spree innerhalb Berlins allmählich sich reinigt, indem die Menge der Keime von Entnahmestelle zu Entnahmestelle geringer wird. Auch die Untersuchung vom 11. August macht eine Ausnahme von dem gewöhnlichen Verhalten. Ich habe schon auf S. 191 ausführlich darauf hingewiesen, dass an diesem Tage die Menge der Bakterien an den Entnahmestellen Oberbaum-, Janowitz-, Friedrichs-, Eberts-, Marschall-, Moabiter- und ganz besonders Moltkebrücke höher gewesen ist als an den übrigen Untersuchungstagen. Einen Versuch, diese Verschiedenheiten zu erklären, machen Dirksen und Spitta nicht. Sie begnügen sich damit, ihr an und für sich unbedeutendes und dazu noch ungleichmässiges Zahlenmaterial als vollständig gleichwerthig zu behandeln.

Folgt man also Dirksen und Spitta, addirt man die gefundenen Zahlen bei den bakteriologischen Untersuchungen des Jahres 1896 und dividirt diese Summe durch die Zahl 11, so erhält man folgende Zahlen:

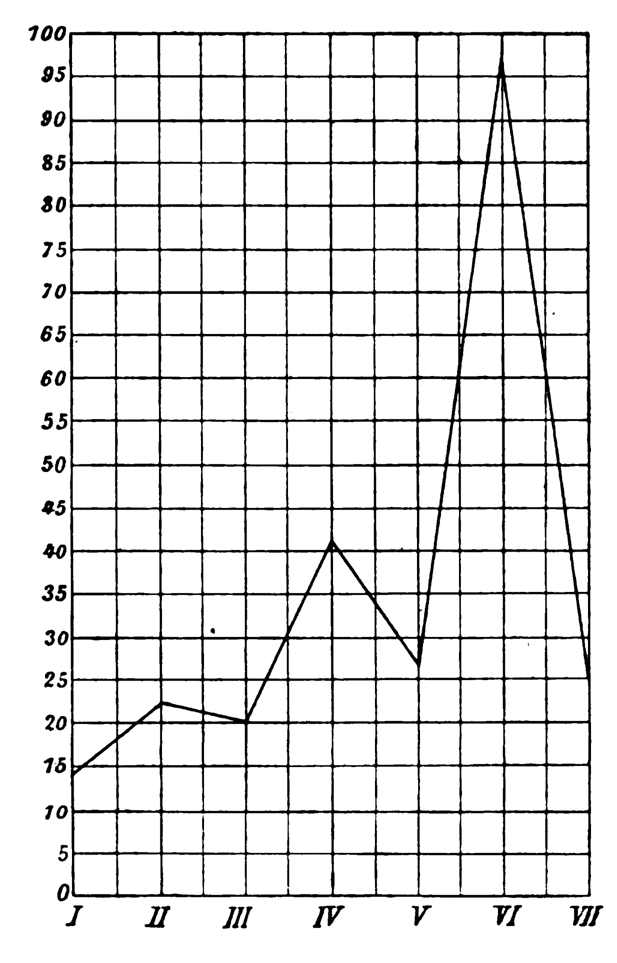


1.	Oberbaumbrücke	14 454
2.	Janowitzbrücke	21 643
3.	Friedrichsbrücke	20 392
4.	Ebertsbrücke	40 698
5.	Marschallbrücke	27 388
6.	Moltkebrücke	97 366
7.	Moabiterbrücke	25 172

Rundet man diese Zahlen ab, so ergiebt sich folgende Reihe:

1. Oberbaumbrücke	14 000		5. Marschallbrücke	27 000
2. Janowitzbrücke	22 000		6. Moltkebrücke	97 000
3. Friedrichsbrücke	20 000		7. Moabiterbrücke	25 000
4. Ebertsbrücke	41 000			

Trägt man diese Zahlen graphisch auf, so erhält man folgende Curve:[1]



[1] Auf dieser und den nächsten Tabellen bedeutet I Oberbaumbrücke, II Janowitzbrücke, III Friedrichsbrücke, IV Ebertsbrücke, V Marschallbrücke, VI Moltkebrücke, VII Moabiterbrücke.



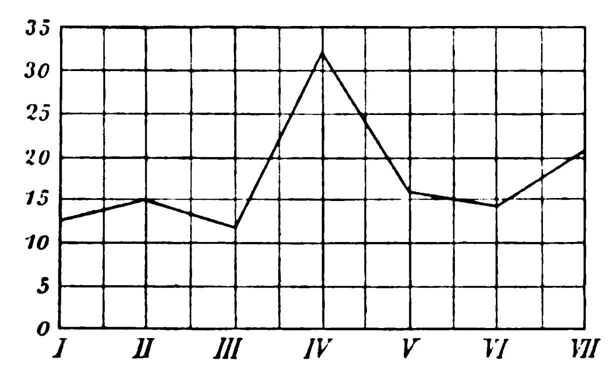
Lässt man aber die beiden Untersuchungen vom 11. August und 22. September aus der Berechnung weg, weil beide, wie nachgewiesen, ganz aussergewöhnliche, von Dirksen und Spitta nicht gewürdigte Verhältnisse zeigen, so erhält man folgende Zahlenreihe:

1. Oberbaumbrücke	12 680
2. Janowitzbrücke	14 893
3. Friedrichsbrücke	11 864
4. Ebertsbrücke	31 940
5. Marschallbrücke.	16 189
6. Moltkebrücke	14 333
7. Moabiterbrücke	20 944

Rundet man diese Zahlen ab, so ergiebt sich folgende Reihe:

1. Oberbaumbrücke	13 000
2. Janowitzbrücke	15 000
3. Friedrichsbrücke	12 000
4. Ebertsbrücke	32 000
5. Marschallbrücke	16 000
6. Moltkebrücke	14 000
7. Moabiterbrücke	21 000

Trägt man diese Zahlen graphisch auf, so erhält man nachstehende Curve.



Diese zweite Curve unterscheidet sich von der ersten, welche der von Dirksen und Spitta gegebenen vollständig entspricht, in allen Punkten. Die grössten Unterschiede fallen aber auf die Moltkebrücke und die Moabiterbrücke. In der zweiten Curve ist die Erhöhung an der Moltkebrücke ausgefallen und an deren Stelle eine Senkung getreten, an der Moabiterbrücke dagegen steht eine Spitze an der Stelle einer Senkung.

Ich habe diese beiden Curven nur aus dem Grunde gezeichnet, um zu zeigen, was man aus einem so unbedeutenden Materiale alles heraus-

rechnen kann und welche Unterschiede sich ergeben, je nach der Art, wie man dasselbe behandelt. Denn ich halte diese zweite Curve für mindestens ebenso falsch, wie es die erste sicher ist. Denn auch die Ergebnisse der Untersuchung vom 25. August 1896 weichen von denen der anderen Untersuchungstage ab, wenn auch nicht in dem Maasse, wie die der vorhergegangenen Untersuchung. Berechnet man aus 8 Untersuchungen — ich bin der Ansicht, dass man dies aus 8 ebenso gut darf wie aus 11 — die Mittelwerthe und zeichnet diese graphisch auf, so erhält man eine dritte, von den beiden anderen unterschiedliche Curve, die aber auch um nichts richtiger ist.

An der Moltkebrücke hat also im Jahre 1896 durchaus nicht regelmässig eine Vermehrung des Bakteriengehaltes stattgefunden, wie Dirksen und Spitta behaupten und durch ihre Curve beweisen wollen, sondern es war dies ein ganz ausnahmsweises Ereigniss. Es wäre die Aufgabe von Dirksen und Spitta gewesen, nachzuweisen, durch welche Umstände diese ausnahmsweise Verunreinigung des Spreewassers an der Moltkebrücke am 11. August des Jahres 1896 bewirkt wurde. Ich möchte vermuthen, dass wieder einmal Schmutzwässer aus dem alten Canal ausgeflossen sind.

Ich bin also nicht in der Lage, den Schlüssen, welche Dirksen und Spitta aus diesen bakteriologischen Zahlen gezogen haben, beizutreten; wohl aber glaube ich, dass man auf Grund derselben gewisse Vermuthungen doch aussprechen darf. Ich halte also drei Möglichkeiten der Verunreinigung der Spree im Jahre 1896 innerhalb Berlin für wahrscheinlich:

Erster Zustand: Mässiger Grad der Verunreinigung mit unregelmässigen Schwankungen (11. Juli u. a.).

Zweiter Zustand: Hochgradige und fortschreitende Verunreinigung (11. August, vielleicht auch 25. August).

Dritter Zustand: Reinigung des Spreewassers innerhalb Berlin (22. September).

Diese Ansicht spreche ich hier mit allem Vorbehalte und nur als Muthmassung aus, für deren mögliche Richtigkeit die Untersuchungen von Dirksen und Spitta gewisse, nicht zu unterschätzende Andeutungen ergeben haben. Ob überhaupt und in welchem Umfange diese Vermuthungen den thatsächlichen Verhältnissen entsprechen, müsste durch weitere, während längerer Zeit fortgesetzte Untersuchungen geprüft werden.

Den gleichen Vorwurf, keine Mittelzahlen berechnet zu haben, machen mir Dirksen und Spitta ausser an den schon vorher angeführten Stellen auch mit Bezug auf die Beurtheilung der Resultate der chemischen Untersuchungen. So sagen sie auf S. 120: „Frank, der diese Durchschnittsberechnungen nicht ausgeführt, wird nach unserer Meinung dadurch zu

falschen Schlussfolgerungen geführt. So behauptet er: „Der Chlorgehalt der Spree nahm, wie wir oben gesehen haben, im Verlaufe durch Berlin in unregelmässiger, aber deutlich zu erkennender Weise zu.“ Diese Angabe lässt sich auf Grund des von ihm vorgelegten Zahlenmateriales nicht rechtfertigen.“

Gewiss, Dirksen und Spitta haben mit ihrer Behauptung Recht, aber nur, wenn man, wie sie es thun und wie ich es nicht thue, Durchschnittszahlen berechnet, welche die Unterschiede der einzelnen Untersuchungen verwischen. Sieht man aber die Originalzahlen selber an, so werden diese kleinen Unterschiede klar und deutlich und bestätigen das, was ich gesagt habe. Ich gebe also im Folgenden eine Tabelle, in welcher ich den Chlorgehalt des Spreewassers an den 22 Untersuchungstagen zusammengestellt habe. Der leichteren Uebersicht wegen sind die steigenden Werthe durch besonderen Druck hervorgehoben.

Es wurden gefunden Milligramm Chlor:

Tabelle III.

	I[1]	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
1. 7. April 1886	22·5	22·5	24·75	22·5	22·5	22·5	24·75	24·75	26·4
2. 21. „ „	22·5	20·8	24·3	20·8	26·0	20·8	20·8	24·3	26·0
3. 5. Mai „	15·6	11·8	—	14·7	16·5	15·7	14·7	17·4	17·4
4. 18. „ „	17·8	17·8	15·9	16·9	16·9	15·9	15·9	17·8	19·5
5. 2. Juni „	20·9	17·4	18·0	18·2	17·4	17·4	18·2	18·2	19·9
6. 16. „ „	17·8	16·0	17·8	20·4	17·8	16·0	17·8	25·6	23·0
7. 30. „ „	19·5	19·5	19·5	19·5	21·3	20·4	21·3	36·3	21·3
8. 14. Juli „	21·6	20·7	20·7	20·7	18·9	20·7	21·6	24·1	21·6
9. 27. „ „	21·8	19·6	18·9	22·7	21·8	22·7	21·8	22·7	21.8
10. 11. August „	22·7	25·5	22·7	25·5	25·5	22·7	25·5	26·0	32·3
11. 25. „ „	22·7	24·5	22·7	24·5	22·7	24·5	23·4	25·2	24·5
12. 8. Septbr. „	24·3	23·8	24·3	25·2	24·3	24·3	23·8	25·2	24·3
13. 22. „ „	23·0	24·8	23·0	23·0	23·0	24·8	23·0	24·8	23·0
14. 6. October „	23·1	22·2	23·1	22·2	24·8	23·1	23·1	23·1	24·9
15. 20. „ „	24·8	24·8	26·6	25·7	25·7	24·8	24·8	26·6	26·6
16. 3. Novbr. „	24·8	28·4	30·4	23·1	28·4	28·4	24·8	28·4	24·8
17. 17. „ „	25·9	24·8	24·1	24·8	24·8	24·8	23·0	25·9	25·9
18. 1. Decbr. „	26·6	25·7	24·8	25·7	25·7	23·9	24·8	26·6	26·6
19. 15. „ „	23·9	24·8	23·0	23·9	24·8	23·9	23·9	23·9	24·6
20. 5. Januar 1887	25·7	23·0	23·9	23·0	23·0	23·0	23·0	25·7	23·9
21. 2. Februar „	26·6	23·9	23·0	23·9	23·9	22·2	23·9	25·7	24·8
22. 2. März „	21·3	21·3	24·8	25·3	23·0	21·3	23·0	23·0	22·2

[1] Siehe Anmerkung Seite 197. VIII bedeutet Hafenplatz, IX Lichtensteinbrücke.

Diese Tabelle ergiebt deutlichst, dass bei 17 von den an 22 Tagen gemachten Untersuchungen der Chlorgehalt an den Entnahmestellen unterhalb der Oberbaumbrücke höher war, als an der Oberbaumbrücke selber. An den 5 Tagen, an welchen der Chlorgehalt an der Oberbaumbrücke aber höher war als an den unteren Entnahmestellen, müssen deswegen aussergewöhnliche[1] Umstände vorgelegen haben. Am 2. Juni ist der Chlorgehalt im ganzen Verlaufe der Spree innerhalb Berlin abnorm niedrig; an der Oberbaumbrücke selber ist er auch an diesem Tage an und für sich nur gering und im Vergleiche mit demselben an den sonstigen Untersuchungstagen nur mässig hoch. An den 4 anderen Untersuchungstagen (17. November, 1. December, 5. Januar und 2. Februar) war der Chlorgehalt im ganzen Verlauf durch Berlin ungefähr gleich hoch mit nur geringen Schwankungen. Das Verhalten des Chlorgehaltes des Spreewassers innerhalb Berlin kann ich auch heute noch, trotz des Widerspruches, den Dirksen und Spitta dagegen erheben, nicht kürzer und präciser zusammenfassen, als in dem von ihnen für falsch erklärten Satze:

Der Chlorgehalt der Spree nahm im Verlaufe durch Berlin in unregelmässiger, aber deutlich zu erkennender Weise zu.

Welche Bedeutung dürfen wir dieser Zunahme des Chlorgehaltes beimessen? Da ich in so vielen Punkten anderer Ansicht bin als Dirksen und Spitta, so freue ich mich ganz besonders, auch eine Aeusserung von ihnen anführen zu können, die mit meinen Ansichten vollständig übereinstimmt. Auf S. 123 sagen sie: „Da das Steigen der Chlormenge in einem Flusse bekanntlich fast ausschliesslich durch Verunreinigung des Wassers mit Harn und Koth verursacht wird, —.“ Auf Grund der von mir im Jahre 1886/87 ausgeführten Bestimmungen des Chlorgehaltes können wir also sagen, dass im Jahre 1886/87 menschliche Fäkalien bezw. Flüssigkeiten, welche menschliche Fäkalien mit sich führten, in die Spree innerhalb Berlin hineingelangt sind. Trotz des Widerspruches von Dirksen und Spitta im speciellen Falle, aber auf Grund ihrer eigenen allgemeinen Anschauungen beharre ich demnach bei dem Ausspruche, welchen ich im Jahre 1888 gethan habe, dass eine Verunreinigung der Spree durch Fäkalien führende Schmutzwässer im Jahre 1886 stattgefunden hat.

Wie aber verhielt sich in dieser Beziehung die Spree im Jahre 1896? Dirksen und Spitta sagen auf S. 124: „Das Eine ergeben unsere Untersuchungen jedenfalls mit Sicherheit: Trotz des Ausschlusses der Abwässer Berlins von der Spree und trotz der Verbesserung ihrer Zuflüsse hat dieser

[1] Im Jahre 1886 war der an die Oberbaumbrücke anlagernde Radialbezirk XII noch nicht an die Rieselfelder angeschlossen.



Fluss eine Verbesserung seiner Beschaffenheit in bakteriologischer wie chemischer Hinsicht nicht aufzuweisen.“ Dass sich das Spreewasser im Jahre 1896 in bakteriologischer Beziehung entschieden gebessert hat gegenüber dem Jahre 1886, glaube ich durch meine früheren Ausführungen auf S. 191 und 192 bewiesen zu haben. Eine gleiche Besserung in chemischer Beziehung für das Jahr 1896 geht aber aus den Untersuchungen von Dirksen und Spitta nicht hervor. Zwar behaupten sie S. 119, dass sich für das Chlor eine Steigerung der Quantitäten nicht nachweisen lässt. Diesen Schluss ziehen sie wiederum aus Mittelzahlen; verfolgen wir aber das Chlor im Jahre 1896 von Entnahmestelle zu Entnahmestelle, so finden wir an allen 9 Untersuchungtagen, dass an einigen unterhalb gelegenen Entnahmestelle der Chlorgehalt höher war als an der Oberbaumbrücke.[1]

Tabelle IV.

Gramm Chlor im Liter 1896.

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
1. 14. Juli 1896	30	28	31	30	30	29	30	50	35
2. 28. „ „	34	33	32	34	33	35	35	36	34
3. 11. August „	33	33	33	33	35	34	34	35	36
6. 22. Septbr. „	27	27	30	30	29	27	29	30	33
7. 6. October „	27	27	28	26	27	27	27	27	29
8. 20. „ „	24	25	26	24	25	24	26	27	25
9. 3. Novbr. „	27	26	27	28	28	24	28	29	—
10. 17. „ „	22	22	23	22	23	23	23	24	24
11. 1. Decbr. „	24	23	24	23	23	24	23	25	24

Chemische Untersuchungen sind am 25. August und 8. Sept. nicht gemacht worden.

---

[1] Der Fehler, welchen Dirksen und Spitta bei ihrer Arbeit in Folge der Berechnung von Mittelzahlen gemacht haben, ist in der medicinischen und besonders der hygienischen Litteratur durchaus nicht so selten. Ich will hier ein ähnliches Beispiel anführen, auf welches ich schon an anderer Stelle (*Journal für Gasbeleuchtung und Wasserversorgung*, 1898, Nr. 39, S. 633) aufmerksam gemacht habe. In Nr. 4 der *Hygienischen Rundschau*, 1898, S. 161, berichten Goldschmidt, Luxemburger, Franz, Hans und Ludwig Neumayer und W. Prausnitz über bakteriologische Untersuchungen des Isarwassers. Als Hauptmittel aller Untersuchungen geben sie für das Wasser oberhalb München einen Bakteriengehalt von 640 Keimen an. Betrachten wir die bei den einzelnen Untersuchungen gefundenen Keimmengen, so finden wir folgende Zahlen: 97, 54, 160, 34, 814, 601, 2680, 928, 2239, 980, 132, 50, 120, 20. Unter diesen 14 Zahlen sind 8 bedeutend niedriger, 5 bedeutend höher als die Mittelzahl — 640 — und nur eine kommt derselben nahe. Diese Mittelzahl entspricht meiner Ansicht nach nicht den thatsächlichen Ver-



Während also Dirksen und Spitta behaupten, dass ihre Untersuchungen ergaben, dass eine Aenderung, d. h. Besserung des Spreewassers im Jahre 1896 gegenüber dem Jahre 1886 weder in bakteriologischer noch in chemischer Hinsicht stattgefunden hat, ziehe ich aus ihren Untersuchungen und dem Vergleiche derselben mit meinen aus dem Jahre 1886 folgende Schlüsse:

1. In bakteriologischer Beziehung ist eine Aenderung, d. h. Besserung des Spreewassers innerhalb Berlins im Jahre 1896 durchaus nicht zu verkennen.

2. In chemischer Beziehung dagegen tritt diese Besserung nicht hervor, insofern als auch im Jahre 1896 noch der Chlorgehalt des Spreewassers innerhalb Berlin zunimmt.

Da die Zunahme des Chlorgehaltes in einem Wasserlaufe nach der Ansicht von Dirksen und Spitta und auch der meinigen darauf hinweist, dass der Fluss Abgänge aus dem menschlichen Haushalte aufnimmt, so müssen wir also aus dieser Zunahme folgern, dass auch im Jahre 1896 noch Fäkalien in das Spreewasser hineingelangt sind. Sicherlich ist also nicht der Lösch- und Ladeverkehr, wie Dirksen und Spitta behaupten, die einzige Ursache der Spreeverunreinigung im Jahre 1896.

Im Jahre 1886 war ein Theil der an die Spree anlagernden Radialsysteme noch nicht ausgebaut; mir erschien es deshalb wahrscheinlich, dass aus diesen ein Theil der von mir constatirten Verunreinigungen herstammen könnte. Ausserdem aber nannte ich noch als verunreinigende Momente die zahlreichen Nothauslässe, welche Schmutzwässer in die Spree einleiten können, und den Schiffsverkehr. Im Jahre 1896 war die Canalisation der Stadt Berlin fast vollendet, nur noch 600 Grundstücke mit nicht ganz 50000 Einwohnern waren nicht an die Rieselfelder angeschlossen. Dass von dieser Seite bedeutende Mengen von fäkalienhaltigen Abwässern in die Spree hineingelangt sind, erscheint durchaus unwahrscheinlich. Denn die betreffenden Stadttheile liegen weit ab von der Spree und sind durch zwischenlagernde, an die Rieselfelder angeschlossene Stadttheile vom Stromlaufe getrennt.

---

hältnissen und giebt eine durchaus falsche Vorstellung von dem Keimgehalt des Isarwassers oberhalb München. Richtiger erscheint mir folgender Ausdruck: In 14 Untersuchungen war der Bakteriengehalt des Isarwassers oberhalb München 8 Mal niedrig (20 bis 160 Keime), 4 Mal mässig hoch (601 bis 980 Keime), 2 Mal sehr stark erhöht (2239 und 2680 Keime). Ein solcher Satz ist wohl eine grössere Belastung des Gedächtnisses als eine einzige Mittelzahl. Dafür giebt er aber auch eine richtigere Vorstellung der wirklichen Verhältnisse als die Mittelzahl.



Als ursächliche Momente der Verunreinigung der Spree[1] im Jahre 1896 sind also nur noch die Nothauslässe und der Schiffsverkehr übrig geblieben. Es wäre eine interessante Aufgabe gewesen, nachzuweisen, in welchem Umfange jeder dieser beiden Factoren im Jahre 1896 an der Verunreinigung der Spree betheiligt gewesen ist. Dirksen und Spitta haben diese Aufgabe nicht erkannt.

[1] Ich habe in dieser Arbeit die Spree innerhalb Berlin einen Flusslauf genannt. Ich bezweifele jedoch, dass diese Bezeichnung richtig ist. Der eine Arm, der Landwehrcanal, ist schon seit langer Zeit ein stagnirendes Wasser; der Hauptstrom aber wird heutigen Tages auch zwei Mal gestaut. An den Dammmühlen findet die erste Stauung statt; bei Charlottenburg unterhalb Berlin ist Ende der 80er Jahre eine grosse Stauanlage geschaffen. Dirksen und Spitta berücksichtigen in ihrer Arbeit diese Veränderung durchaus nicht. Da mir die Dinge in Berlin fremd geworden sind, ich mich also in meinen Ausführungen bloss auf das stützen kann, was Dirksen und Spitta beibringen, so habe ich dieser Aenderung auch nicht Rechnung tragen können.



Zur Verbreitungsweise der Tuberkelpilze.

Von

Dr. **Alfred Moëller**
in Görbersdorf i/Schles.

Nachstehende Untersuchungen, die sich nunmehr über fast 2 Jahre erstrecken, machte Verfasser, angeregt durch die Veröffentlichungen Flügge's im Herbst 1897, worin Letzterer nachwies, dass die Infectionsart mit getrocknetem und verstäubtem Sputum Tuberculöser nach den bisher vorliegenden Untersuchungen wenig wahrscheinlich sei, wobei er sich auf die meist negativen Resultate früherer Forscher (Tappeiner, Wyssokowitsch) stützte und die wenigen positiven Resultate bei dieser Methode als nicht ganz einwandsfrei bezeichnete, da man bei diesen Experimenten bedeutend stärkere Luftströme in Anwendung gebracht habe, als man in Wohnräumen für gewöhnlich habe, dagegen die constant positiven Resultate hervorhob bei Infectionsversuchen mit flüssigem, verspraytem Sputum, auch wenn letzteres bis auf's 10000fache (Gebhardt) verdünnt war, und damit hinwies auf die grosse Gefahr im Umgang mit tuberculösen Menschen, bei denen ein diesem Versprayen analoger Vorgang beim Husten, Niesen und Sprechen stattfindet.

Ich brachte Objectträger, welche an 2 m langen Schnüren befestigt waren, etwas oberhalb der Mundhöhe quer über dem Bette vor dem Patienten an in verschiedenen Entfernungen von dem Kopfe des letzteren. Der Kranke wurde dann angewiesen, bei Hustenanfällen gegen die vertical herabhängenden Objectträger zu husten. Die gleichen Versuche machte ich mit horizontal angebrachten Objectträgern, über welche der Patient hinweghusten musste. Die Oberfläche der Objectträger überzog ich theils mit Gelatine, theils mit Glycerin, theils liess ich sie ganz frei.

Es wurden so 30 Patienten (15 männliche und 15 weibliche), deren Sputum zahlreiche Tuberkelbacillen enthielt, darunter 10 bettlägerige Schwerkranke, daraufhin geprüft, ob und unter welchen Verhältnissen sie



hauptsächlich tuberkelbacillenhaltige Tröpfchen verspritzen. Ich machte diese Prüfung gemäss dem Vorschlage Flügge's unter Variirung der Tageszeit, der Entfernung der Objectträger von dem Hustenden und der Dauer der Exposition.

Es liessen sich Tuberkelbacillen in der That bei 16 Patienten (also über 50 Procent), und zwar bei 10 männlichen und 6 weiblichen, nachweisen auf den Objectträgern, die in kurzer Entfernung bis höchstens 1 m (sowohl auf den verticalen wie auch den horizontalen) vor dem Munde angebracht waren; die horizontal angebrachten Gläser waren vor directem Anhusten geschützt, so dass die tuberkelbacillenhaltigen Tröpfchen aus der Luft sich auf den Gläsern niederlassen mussten. Hinter und seitlich von dem Kopfe befindliche Gläser waren stets frei von Tuberkelbacillen.

Bezüglich der Tageszeit fand ich, dass hauptsächlich Morgens und Abends solche Tröpfchen ausgehustet wurden; besonders reichlich fand ich ein solches Verspritzen, wie die ausgelegten Objectträger bewiesen, Abends, unmittelbar nachdem sich die Patienten zu Bett begeben hatten, angethan mit der (in meiner Krankenabtheilung für die Mehrzahl der Fälle obligatorisch eingeführten) Kreuzbinde, welche anfänglich starke Hustenstösse auslöst.

Selten fanden sich einzelne tuberkelbacillenhaltige Tröpfchen unter den zahlreich verspritzten Tröpfchen schon nach wenigen Hustenstössen, meist musste ich, um einige Ausbeute zu bekommen, schon längere Zeit, mindestens 5 bis 6 Stunden lang, die Gläser anhusten lassen, und selbst dann waren, wenn das Anhustenlassen in den Mittagsstunden stattfand, die Gläser oft frei von Tuberkelbacillen oder doch so spärlich damit besetzt, dass sie nicht aufzufinden waren. Auf Grund vielfacher Beobachtung constatirte ich, dass manche Patienten zu gewissen Zeiten viele, zu anderen Zeiten nur wenig keimhaltige Tröpfchen abschleudern; wie ich auch schon früher bei Kranken mit ausgeprägten physikalischen Symptomen von Phthisis im Sputum zu gewissen Zeiten zahlreiche Tuberkelbacillen, selbst Häufchenbildungen, fand, während ich kurz darauf mehrere Tage hinter einander keine Tuberkelbacillen mehr fand; doch einige Zeit darauf waren sie wieder reichlich nachzuweisen.

Am leichtesten waren auf den Objectträgern tuberkelbacillenhaltige Tröpfchen zu constatiren, unmittelbar nachdem die Kranken Auswurf entleert hatten; hieraus ist auch zu schliessen, dass die ausgehusteten tuberkelbacillenhaltigen Tröpfchen wohl grösstentheils den noch im Munde und Rachen verbliebenen Resten des eben ausgeworfenen Lungensputums entstammen. Besonders leicht findet man die keimtragenden Tröpfchen bei Patienten mit dünnflüssigem, an Tuberkelbacillen reichem Lungenauswurf, von dem sich ja leicht kleine Theilchen beim Passiren des



Rachens und Mundes loslösen, welche nun bei den folgenden Hustenstössen zerkleinert und mit Speichel vermengt verspritzt werden. Patienten mit dickem, fest zusammenhängendem, klumpenförmigem Sputum husten bei Weitem seltener tuberkelbacillenhaltige Tröpfchen aus.

Dass die Tuberkelbacillen wirklich aus dem Sputum und nur seltener aus dem Mundspeichel stammen, sieht man auch aus dem mikroskopischen Bilde der Objectträgertröpfchen. Meist liegen die Tuberkelbacillen in Gruppen zu 2 bis 3 und mehr zusammen, umgeben von einem Schleimmantel, ja sogar elastische Fasern habe ich zwei Mal in der Mitte der Tröpfchen angetroffen. Engelmann[1] hat sogar eine ganze Alveole mit gut erhaltener Wandung und 8 Tuberkelbacillen gefunden. Hiermit stimmt denn auch überein das Resultat, welches ich erhielt, als ich bei sämmtlichen 30 Patienten zu wiederholten Malen den Mundspeichel untersuchte; nur drei Mal fand ich mikroskopisch Tuberkelbacillen in demselben. 4 Meerschweinchen, denen ich je 2 ^{ccm} Mundspeichel intraperitoneal injicirte, gingen theilweise an anderen Krankheiten zu Grunde, tuberculös wurde keines. Ich will hier bemerken, dass ich bei der Entnahme von Speichel sehr vorsichtig zu Werke ging. Erst wenn der Kranke längere Zeit nicht gehustet hatte und dann den Mund gründlich ausgespült hatte, mithin keine Gefahr vorhanden war, dass sich im Munde noch Lungensputumreste befanden, entnahm ich mit sterilem Wattebausch den Speichel zur Untersuchung.

Sehr häufig fand ich beim Laryngoskopiren in den Sputumtheilchen, welche auf den Kehlkopfspiegel geworfen waren, beim Ausstreichen derselben auf Objectträger Tuberkelbacillen. Fernerhin befestigte ich beim Laryngoskopiren Objectträger an meinem Reflector, an der Stuhllehne meines Sitzes, an der Seite des Instrumententischchens u. s. w.; hier fand ich die reichlichste Ausbeute, was auch wohl erklärlich ist, da die Kranken nach der laryngologischen Maassnahme, besonders nach Pulvereinblasung, heftig zu husten pflegen. Bei Färbung dieser Objectträgertröpfchen sah ich besonders schöne Bilder solcher keimhaltigen Tropfen, in welch' letzteren selten auch elastische Fasern vorhanden waren. Hier lässt sich das Abschleudern von Tuberkelbacillen bei vielen Kranken leicht nachweisen, während bei den obigen Versuchen das Suchen nach Tuberkelbacillen zu der zeitraubendsten und bei dem Mangel an Contrastfärbung anstrengendsten Thätigkeit gehört.

Dass auch der Rachen und Nasenrachenraum bei Phthisikern oft Tuberkelbacillen beherbergt und auch von hier aus mitunter Tuberkelbacillen ausgeschleudert werden, will ich nebenher noch bemerken. Ich

[1] *Inaugural-Dissertation.* Berlin 1898.



habe in vielen Fällen von Rachenaffectionen bei meinen Patienten Tonsillentuberculose gefunden; einmal schleuderte ein Patient beim Kehlkopfspiegeln in Folge eines heftigen Hustenstosses ein, zahlreiche Tuberkelbacillen enthaltendes, von den Tonsillen stammendes Pfröpfchen an den Reflector.

Fernerhin prüfte ich bei 25 bettlägerigen Patienten den Inhalt der von B. Fränkel angegebenen Schutzmasken (bezogen von H. Pfau-Berlin) für Phthisiker, nachdem dieselben an 2 auf einander folgenden Tagen je 10 Stunden, also zusammen 20 Stunden, getragen waren; ich strich die Innenseite des Mulls mit den Verunreinigungen auf Objectträger aus. Das mikroskopische Resultat war bei 2 Masken positiv, ein anderes Mal bei 1 Maske positiv. Bei 25 nicht bettlägerigen Kranken, welche sich dem Maskentragen an 2 auf einander folgenden Tagen je 6 bis 7 Stunden, also zusammen 12 bis 14 Stunden, während der Liegekur unterzogen, konnte ich einmal in 3, bei einem zweiten Versuch in 5 Masken Tuberkelbacillen nachweisen. Es ist hieraus wieder zu ersehen, dass das Auswerfen tuberkelbacillenhaltiger Tröpfchen durchaus nicht von der Schwere der Krankheit abhängt, vielmehr ganz individuell ist; ich möchte fast behaupten, dass ich im Allgemeinen bei nicht bettlägerigen Kranken ein häufigeres Ausschleudern von tuberkelbacillenhaltigen Tröpfchen beobachtet habe, wie bei bettlägerigen, wie auch B. Heymann[1] angiebt, „dass nicht der schwere, durch lange Krankheitsdauer geschwächte und vielleicht unter Schmerzen hustende Patient seine entfernte Umgebung mit Krankheitskeimen gefährdet, sondern der noch muskelstarke, dem ungewohnten Hustenreiz unbehindert nachgebende, seiner Umgebung vielleicht noch gänzlich unverdächtige Patient im ersten Stadium seiner Erkrankung“. Einen Zwang zum Tragen der Fränkel'schen Masken ausüben zu wollen, ist nach meinen Erfahrungen nicht durchführbar. Stiess ich doch schon auf grosse Schwierigkeiten bei meinen Patienten, als ich nach der Flügge'schen Publication im Herbst 1897 in der Sprechstunde, wo man bei der Auscultation durch öfteres kräftiges Hustenlassen leichter und schneller die erkrankten Lungenparthieen findet, um den Mund zu legende Gazestreifen zum eigenen und Anderer Schutz einführen wollte, denn „die Menschen thun bereitwilliger etwas zu ihrem eigenen Vortheil, als zu dem Anderer“. Im Uebrigen dürfte das Aushusten tuberkelbacillenhaltiger Tröpfchen und somit die Gefahr, die hieraus für die Umgebung der Kranken entstehen könnte, wohl zu verhindern sein durch Vorhalten der etwas gewölbt gehaltenen (also masken-

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. XXX.

ähnlichen) Innenfläche der Hand, was auch kürzlich v. Weismayr[1] nachgewiesen hat.

Meine fernere Untersuchung erstreckte sich darauf, nachzuprüfen, ob das Abschleudern von Tuberkelbacillen, die ich bisher mikroskopisch ja nur auf Objectträgern nachgewiesen hatte, welche sich bis höchstens 1^m vor dem Munde des Kranken in gerader Richtung des Hustenstosses befanden, nicht auch weiter und seitlich stattfände. Ich stellte zu dem Zwecke in mehreren Krankenzimmern, sowie im Lese- und Speisesaal Petri-Schalen, mit sterilisirtem Wasser gefüllt, auf Schränke, Oefen, über Spiegel- und Thürleisten u. s. w. und hing solche Schalen und Platten, theils mit Glycerin, theils mit Gelatine bestrichen, theils ohne jeden Anstrich an die Gegenstände und Wände der Zimmer. Nach kürzeren und längeren Zeiträumen (Tagen und Wochen) untersuchte ich, nachdem ich die Platten abgekratzt oder die Flüssigkeit in den Schalen mit dem aufliegenden Staub centrifugirt, auf Tuberkelbacillen, doch stets mit negativem Resultate. Auch von 8 Meerschweinchen, denen ich hiervon intraperitoneal injicirte, gingen 3 an Peritonitis ein, 5 blieben gesund.

War schon hierdurch nachgewiesen, dass in weiterer Entfernung von dem Kranken tuberkelbacillenhaltige Tröpfchen nicht mehr oder doch nur schwer aufzufangen sind, so erstreckte sich meine fernere Untersuchung darauf, mich über die Frage zu unterrichten, ob lebensfähige Tuberkelbacillen in der Luft von Räumen, in denen viele Phthisiker längere Zeit sich aufhalten, nachzuweisen sind. Ich hatte zur Prüfung dieser Frage in unserer Lungenheilanstalt im Laufe der beiden letzten Winter gute Gelegenheit. In dem Lesesaal der Anstalt wurden von der Salzbrunner Theatergesellschaft alle 14 Tage Lustspiele aufgeführt, welche sehr zahlreich von den Patienten besucht wurden, so dass der Saal die 200 lungenkranken Zuhörer oft kaum fassen konnte. Gerade bei diesen Lustspielen wurde viel gelacht und dadurch zahlreiches Räuspern und Husten ausgelöst. Nach der $2^1/_2$ bis 3stündigen Dauer der Unterhaltung pumpte ich die (stark anthropotoxin- und) sicherlich tuberkelbacillenhaltige Luft mittels der Petri'schen Luftpumpe durch ein Sandfilter, welches ich darauf in Bouillon wusch; und diese Flüssigkeit untersuchte ich auf Tuberkelbacillen, theils mikroskopisch, theils durch Thierversuche. Doch, obwohl ich sechs Mal diesen Versuch, Tuberkelbacillen aus der Luft zu gewinnen, im Laufe der zwei Winter 1897/98 und 1898/99 wiederholte, so konnte ich weder mikroskopisch, noch mittels Thierversuche je Tuberkelbacillen nachweisen, mithin muss die Quantität dieser Keime im Verhältniss zu dem grossen Luftquantum doch behufs

[1] *Wiener klin. Wochenschrift.* 1898. Nr. 46.



Nachweises gering sein. — Dagegen möchte ich es nicht unterlassen, hier zu erwähnen, dass es mir ein Mal (unter zahlreichen Versuchen) gelungen ist, mit Staub, welcher sich weit über Manneshöhe auf Wandleisten dieses Lesezimmers (woselbst auch Theater und Concert stattfindet) befand und wohin durch directe Berührung sicherlich keine Tuberkelbacillen gelangen konnten, sowie ein Mal mit Staub von Blättern einer grossen Zierpflanze, die im vielbesuchten Wintergarten stand, bei Meerschweinchen durch intraperitoneale Injection des mit Bouillon verriebenen Staubes typische Bauchfelltuberculose zu erzeugen. Diese Tuberkelbacillen hatten sich sicherlich vermittelst ausgehusteter Tröpfchen dort fixirt; denn in unserer Anstalt, in der jeder Patient seine Dettweiler'sche Spuckflasche stets bei sich tragen muss und sonstige Spuckschalen reichlich überall, auch im Lesesaal und Wintergarten, zur Benutzung aufgestellt sind, überhaupt eine strenge Spuckdisciplin herrscht, ist es unmöglich, dass die infectiösen Staubtheilchen von auf die Erde geworfenem und trocken verstäubtem Sputum, bezw. verriebenen Taschentüchern herrühren konnten. Umgekehrt, ohne der verdienstvollen Arbeit Cornet's nahe treten zu wollen, möchte ich anführen, dass ich in meiner früheren Privatpraxis mindestens zehn Mal Staubproben von Spiegelleisten und Schränken, sowie Thür- und hinteren Bettleisten (also Stellen, wohin durch directe Berührung keine Tuberkelbacillen gelangen können) aus Zimmern, in denen Phthisiker lagen, entnommen habe; die Kranken gingen in der unsaubersten Weise mit ihrem Auswurf um, entleerten denselben auf den Boden, wo sie gerade sassen und standen, und liessen denselben eintrocknen. Jedoch die mit dem oben erwähnten Staub inficirten Meerschweinchen gingen, soweit sie die Procedur überhaupt überstanden, nicht an Tuberculose ein. Auch habe ich aus drei vielbesuchten Wirthschaften (Kutscherkneipen), woselbst viel auf den Boden gespuckt wurde und durch das vielfache Kommen und Gehen der Gäste sowie Thüröffnen und -schliessen und Gestampfe auf dem Fussboden der getrocknete Auswurf die beste Gelegenheit hatte, sich zu erheben und auf hohen Gegenständen abzulagern, solche Staubproben (meist von Bilderrahmen) mitgenommen und Thieren injicirt, jedoch ohne Tuberculose damit zu erzeugen.

Um die Lebensfähigkeit der ausgehusteten Tuberkelbacillen zu prüfen, hing ich 5 mit Glycerin bestrichene Platten ($1^1/_2$ Mal so gross als Petri-Schalen) bei 5 Kranken, die nachweislich tuberkelbacillenhaltige Tröpfchen abschleuderten, so auf, dass dieselben $^3/_4{}^m$ vor dem Kopfe in gerader Richtung des Hustenstosses sich befanden. Ich liess die Platten 2 Tage lang bei den Kranken hängen und wischte die Oberfläche mit sterilem Spatel in Bouillon ab und injicirte 5 Meerschweinchen die Bouillon.



2 Thiere starben nach 1 bis 2 Wochen, die Section ergab keine Tuberculose. 3 Thiere tödtete ich nach 6 Wochen; die Section ergab bei zweien nichts Anormales; bei einem Thiere fand ich mehrere, zahlreiche Tuberkelbacillen enthaltende, Netzknötchen.

Weiterhin untersuchte ich gesunde Leute unserer Anstalt auf Tuberkelbacillen. Unter 75 Untersuchungen meines eigenen Nasenschleimes nach $2^1/_2$stündiger Sprechstunde (Lungen- und Kehlkopfuntersuchung) fand ich ein Mal 1, ein Mal 4 und ein drittes Mal ein Häufchen von 6 bis 8 quer über einander liegenden Tuberkelbacillen. — Hier möchte ich auch erwähnen, dass ich im letzten Winter, als ich einen heftigen Bronchialkatarrh acquirirt hatte, mit meinem Auswurf 4 Tage lang kleine, grauweisse Klümpchen expectorirte, die neben anderen Bakterien auch zahlreiche säure- und alkoholfeste Bacillen enthielten. Selbige wuchsen auf Glycerinagar nach 3 bis 4 Tagen zu einer sichtbaren Colonie, dann hörte aber das Wachsthum auf; leider gelang mir die Reincultivirung nicht. Als mein Bronchialkatarrh verschwunden war, verschwanden mit ihm auch diese Bakterien. — Bei einer Nachprüfung beim Anstaltspersonal fand ich unter 7 Hausdienern bei einem ein Mal in seinem Nasensecret Tuberkelbacillen. Bei 18 Dienstmädchen, welche ich meist um die Mittagszeit, nachdem sie die Zimmer gereinigt und die Betten gemacht hatten, untersuchte, fand ich 2, welche ein Mal in ihrem Nasenschleim Tuberkelbacillen beherbergten. Veranlasst durch die Beobachtung, dass auch bei leichtem Klopfen auf Bettkissen zahlreiche Fasern und Stäubchen aufsteigen, wie man das am besten beim Zubettgehen Abends im Umkreise des Lampenlichtes beobachten kann, fing ich auf ausgelegten Objectträgern und Platten solche Stäubchen und Fasern bei mehreren bettlägerig Kranken auf, doch weder mikroskopisch, noch durch Thierversuche vermochte ich Tuberkelbacillen nachzuweisen; die mucinhaltigen, an Bettwäsche angetrockneten Sputumtheilchen sind eben sehr schwer in leichte Staubform zu zerlegen.

Um die directe Infectiosität der bei Hustenstössen ausgeworfenen tuberkelbacillenhaltigen Tröpfchen an Thieren zu erproben, vertheilte ich 12 Meerschweinchen unter mehrere sich hierzu freiwillig meldende Patienten. Ich liess zu dem Zwecke 6 leicht zu reinigende Kästen mit Glas- und Gazefenstern anfertigen, welche, auch äusserlich mit einem schönen Anstrich versehen, das Zimmer der Patienten nicht verunzierten. Ich stellte diese Kästen mit den Thieren dicht an die Ofenlöcher, damit der Thiergeruch sofort in den Kamin abziehen konnte. Die den besseren Gesellschaftsständen entstammenden, intelligenten Patienten, welche mir freiwillig die Gefälligkeit erwiesen und auch theilweise zur Unterhaltung in dem sonst langweiligen Kurleben ganz gerne die Thiere bei sich sahen,



waren von mir angewiesen, täglich die Thiere einige Stunden anzuhusten, wobei sie dieselben auf den Tisch legten oder in der Hand hielten, so dass etwa 25 bis 30 cm Abstand vom Munde war. Diejenigen Patienten, welche die Thiere anhusteten, während letztere sich in den Kästen befanden, liessen zur Vermeidung von Fehlerquellen die Kästen öfters reinigen, damit nicht hineingehustete Auswurftheile vertrocknen und zerstäuben konnten. Das Endergebniss dieses Inficirungsversuches (zur Zeit stelle ich derartige Versuche wiederum an) war folgendes: 4 Thiere gingen nach 3 bis 4 Wochen ein; bei der Section war keine Tuberculose zu constatiren; 2 Thiere starben nach 5 bis 6 Wochen, auch hier fand ich keine tuberculösen Affectionen; auch eine Emulsion, hergestellt aus den zum Theil vergrösserten, in Bouillon verriebenen Bronchialdrüsen, welche in Schnittpräparaten typische Riesenzellenbildung aufwiesen, ergab bei 2 Meerschweinchen, intraperitoneal injicirt, nichts Positives. 2 Thiere jedoch, welche beide bei einem schwerkranken Patienten (Polytechniker) untergebracht waren, welcher dieselben beim Husten stets in die Hand nahm und den Thierbehälter oft reinigen liess, starben nach 10, bezw. 11 Wochen. Die Section ergab bei beiden Thieren typische Lungentuberculose mit vereinzelten Netzknötchen. Die Bronchialdrüsen waren verkäst und enthielten zahlreiche Tuberkelbacillen. Es waren mithin beide Thiere an Inhalationstuberculose eingegangen. Die restirenden vier Thiere lebten noch nach Monaten; ich tödtete sie, fand aber keine tuberculösen Affectionen.



Tuberkelbacillenübertragung durch Anhusten.

Endlich möchte ich noch auf eine Verbreitungsweise der Tuberkelbacillen ausdrücklich hinweisen, auf die meines Erachtens viel zu wenig Gewicht gelegt wird, ich meine die Verbreitung der Tuberkelbacillen durch Insecten, und zwar besonders Fliegen. Das letztere sehr oft Tuberkelbacillen in und an sich haben und selbige überallhin ablagern, lässt sich mit Leichtigkeit nachweisen, abgesehen von dem bekannten Experimente, bei dem man unter eine Glasglocke ein, tuberculöses Sputum enthaltendes Gefäss und ein zweites mit Zuckerwasser stellt und dann Fliegen unter die Glocke bringt, welche nun vom Sputum zum Zucker-

wasser hin und her fliegen und so letzteres nachweislich inficiren. Auch in den säuberlich gewaschenen Fliegen, wie auch in ihren Excrementen, findet man Tuberkelbacillen. Meine diesbezüglichen Untersuchungen waren recht oft positiv. Wer Gelegenheit hat, in die Wohnung armer Leute zu kommen, die, aus einer mehrköpfigen Familie bestehend, oft nur ein einziges Zimmer bewohnen, und wo ein lungenkrankes Familienmitglied seinen Auswurf auf den Fussboden vor dem Bette entleert, welcher mit etwas Sand oder Sägemehl spärlich bedeckt wird, wo die Fenster stets geschlossen sind, um jeden dem Kranken schädlichen „Zugwind“ zu vermeiden (und wie ich es vor einiger Zeit im sächsischen Voigtland erlebte, im Krankenzimmer Vögel frei herumflogen und ein Kreuzschnabel aus Aberglaube unter das Bett gesetzt war und daher die Fenster nie geöffnet werden durften), so dass die Fliegen in unheimlicher Menge sich ansammeln, der beobachtet so recht, wie es hier dem Tuberkelbacillus, dem „Würgengel der Menschheit“ eigentlich recht leicht gemacht wird, sich mittels der Fliegen, welche sich auf dem Auswurf niederlassen und wieder auffliegen, überallhin auf menschliche Gebrauchsgegenstände und Nahrungsmittel zu verbreiten. Wie die Thierversuche lehren, dass die meisten Säugethiere durch häufige Fütterung mit tuberkelbacillenhaltiger Nahrung vom Verdauungscanal aus leicht zu inficiren sind, so ist sicherlich die durch Fliegen mit Tuberkelbacillen inficirte Nahrung die häufigste Ursache der Tuberculose bei Kindern. Neben der Vermeidung der Einathmung verstäubten oder versprayten Auswurfs Schwindsüchtiger dürfte der Vertilgung der Fliegen in Krankenzimmern, bezw. der Sorge dafür, dass dieselben von dem Auswurf ferngehalten werden, eine bei der Bekämpfung der Tuberculose nicht minder wichtige Rolle zufallen.

Soweit meine Untersuchungen, an denen ich seit Herbst 1897 mit Hülfe mehrerer hiesigen Collegen, unter denen ich besonders den HHr. DDr. von Bozóky, Spiegel und Izbicki für ihr reges Interesse und ihre fördernde Unterstützung meinen herzlichsten Dank abstatte, gearbeitet habe. Das Ergebniss kann im Verhältniss zu der darauf verwandten Mühe wohl kaum als ein allzu reiches angesehen werden. Doch glaube ich auch hiermit bei den mit den Schwierigkeiten bakteriologischer Forschung auf dem Gebiete der Tuberculose vertrauten Aerzten Verständniss zu finden.



[Aus dem königl. preuss. Institut für Serumforschung u. Serumprüfung.]
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. P. Ehrlich.)

Ueber Tetanolysin.

Von

Thorvald Madsen.

Nachdem Ehrlich den grossen Werth der Reagensglasversuche für das Studium der Toxine und Antitoxine gezeigt hatte, hat diese Versuchsanordnung nach und nach eine immer grössere Bedeutung gewonnen. Die bisherigen Versuche, die die principiell wichtigen Thatsachen feststellten, haben sich allerdings nur auf Gifte nichtbakteriellen Ursprungs, Ricin, Crotin, Cobragift und das hämolytische Aalserum erstreckt. Es erschien deshalb erwünscht, dieselben auch auf Bakteriengifte auszudehnen, nachdem Ehrlich in den Culturen des Tetanusbacillus ein zu Reagensglasversuchen geeignetes hämolytisches Toxin gefunden hat.[1]

Diese hämolytisch wirkende Substanz ist nicht identisch mit jenem Gifte des Tetanusbacillus, das die bekannten Erscheinungen der tetanischen Contractur bei Thieren hervorbringt. Dass beide Gifte — das Tetanolysin und das Tetanospasmin — verschieden sind, ergiebt sich aus folgenden Beobachtungen Ehrlich's:

1. Beide Giftwirkungen erscheinen in verschiedenen Präparaten (Ammoniumsulfatfällung einer Tetanusbouilloncultur) nicht in dem gleichen Verhältniss; es giebt Gifte, die eine stark tetanisirende und eine geringe hämolytische Wirkung haben, und solche, die sich umgekehrt verhalten.

---

[1] Gesellschaft der Charité-Aerzte (Sitzung 3. Februar 1898). *Berliner klinische Wochenschrift.* 1898. Nr. 12.



2. Die Haltbarkeit der beiden Gifte ist verschieden, indem in einer Giftlösung die hämolytische Function viel rascher sich abschwächt als die tetanisirende, und zwar sowohl spontan als auch durch künstliche Einwirkungen, z. B. Erhitzung auf 50° während 20 Minuten.

3. Beide Gifte haben verschiedene Bindungsverhältnisse. Bringt man eine Lösung von Tetanusgift mit rothen Blutkörperchen zusammen, so wird der grösste Theil des Tetanolysins von den rothen Blutkörperchen gebunden, während das Tetanospasmin in Lösung bleibt.

4. Jedem der beiden Gifte kommt ein besonderes Antitoxin zu. Untersucht man verschiedene Tetanussera, die durch Immunisirung von Thieren mit dem beide Gifte enthaltenden Rohgifte erhalten sind, so findet man, dass ihre neutralisirende Wirkung dem Tetanalysin und dem Tetanospasmin gegenüber nicht parallel geht. So fand Ehrlich in einem besonders markanten Fall, dass ein Serum, das stark antispastisch war, fast gar nicht antilytisch wirkte.

Aus diesen hier angeführten Beobachtungen Ehrlich's ergiebt sich mit Sicherheit, dass das Tetanolysin und das Tetanospasmin verschiedenartige Gifte darstellen.

Dies Tetanolysin musste als ein ausserordentlich geeignetes Gift erscheinen, um verschiedene theoretische Fragen zu untersuchen. Einerseits boten die einfachen und leicht in ihre einzelnen Factoren zu zerlegenden Verhältnisse im Reagensglas günstige Gelegenheit, auf die Wirkungsweise des Giftes einzugehen, andererseits erschien es naheliegend, der Frage nach der Existenz von Toxoiden des Tetanolysins näherzutreten. Schien doch eine Bearbeitung dieser Frage, deren Beantwortung für das Diphtheriegift viele mühevolle und kostspielige Thierversuche erfordert hatte,[1] als eine relativ einfache Aufgabe für den Reagensglasversuch.

I. Untersuchung der Giftwirkung des Tetanolysins.

Ich verwandte zu den Versuchen ein Tetanusgift, das durch Ausfällung einer Tetanusbouilloncultur mit Ammonsulfat in der gewöhnlichen Weise hergestellt war. Das Gift war von mässiger Stärke in seiner Wirkung auf Thiere, indem ungefähr 0·000001 ^{grm} die tödtliche Dosis für

[1] Ehrlich, Die Werthbestimmung des Diphtherieheilserums. *Klin. Jahrbuch.* 1897. — Ueber die Constitution des Diphtheriegiftes. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1898. — Th. Madsen, Om Difterigiftens Konstitution. *Oversigt over det Kgl. Danske Vidensk. Selskabs Forhandl.* 1899. — La constitution du poison diphtérique. *Ann. de l'Institut Pasteur.* 1899.



Tabelle I.

Nummer des Glases	Zugesetzte Giftlösung		Auflösung der Blutkörperchen nach 24 Stunden
	Concentration	Menge in ccm	
1	1 Procent	1·2	Vollständige Auflösung d. Blutkörperchen. Die Flüssigkeit ist vollkommen lackfarben, von gleichmässig dunkelrother Farbe.
2		1·0	
3		0·8	
4		0·7	
5		0·6	In der unteren Schicht der Flüssigkeit eine schwache Trübung von ungelösten Blutkörperchen.
6		0·5	
7		0·4	
8		0·35	
9		0·3	
10		0·25	Die Menge der ungelösten rothen Blut körperchen nimmt zu; nach und nach erscheint ein deutlicher Bodensatz. Die obenstehende Flüssigkeitssäule ist stets von derselben gleichmässig dunkelroth. Farbe.
11		0·2	
12		0·17	
13		0·13	
14	$^1/_{10}$ Procent	1·0	
15		0·8	
16		0·7	
17		0·6	
18		0·5	Die oberste Schicht der Flüssigkeit ist in der Ausdehnung von 1 ccm heller gefärbt als die übrige Flüssigkeit.
19		0·4	
20		0·35	Diese obere Zone wird heller und gewinnt an Ausdehnung.
21		0·3	
22		0·25	Farbennuance $^1/_{60}$.
23		0·2	Die untere Schicht d. Flüssigk. wird heller.
24		0·17	
25		0·13	Farbennuance $^1/_{120}$.
26	$^1/_{100}$ Procent	1·0	
27		0·8	Die Gesammtflüssigkeit ist von gleichmässig roth-gelber Färbung; nur unmittelbar über dem Bodensatz etwas stärker roth gefärbt.
28		0·7	
29		0·6	
30		0·5	Die ganze Flüssigkeit ist gleichmässig schwach roth-gelb gefärbt.
31		0·4	
32		0·35	
33		0·3	Die Flüssigkeit ist farblos.
34		0·25	
35		0·2	
36	Controle (ohne Giftzusatz)		

eine Maus von 15 grm darstellte. Das Gift löst die Blutkörperchen des Kaninchens, der Ziege, des Hammels, des Pferdes und anderer Thiere. Besonders empfindlich ist Pferdeblut und Kaninchenblut, relativ gering empfindlich ist das Ziegenblut. Zu den folgenden Versuchen diente ausschliesslich defibrinirtes Kaninchenblut, das mit 0·85 procent. Kochsalzlösung zu 5 Procent verdünnt wurde. Ein Reagensglas aus Jenaer Gerätheglas wurde stets mit 15 ccm dieses Gemisches beschickt. Die hohe Flüssigkeitssäule bietet den Vortheil, dass man die Senkung der Blutkörperchen beobachten und für die Deutung des Versuches verwerthen kann.

Die mit Blut beschickten Reagensgläser wurden mit verschiedenen Mengen der Giftlösung versetzt, gut gemischt, eine Stunde bei 37° im Ostwald'schen Wasserbad gehalten und dann über Nacht bei niedriger Temperatur belassen.

Die Erscheinungen, wie sie sich nach 24 Stunden beobachten lassen, wird am einfachsten und übersichtlichsten die Schilderung eines einzelnen Versuches illustriren. (Vgl. Tabelle I.)

In den Reagensgläsern (Nr. 33 bis 35), die die geringste Menge Gift enthalten, sieht man alle rothen Blutkörperchen unbeschädigt am Boden liegen; die obenstehende Flüssigkeit ist vollständig wasserklar, ebenso farblos wie die des unerlässlichen Controlröhrchens ohne Giftzusatz. Die folgenden Proben, Glas 30 bis 32, zeigen die erste Spur von Lösung, nämlich eine rothgelbe Nuance durch die ganze Flüssigkeit. Von Glas 29 ab treffen wir ein ganz neues Phänomen. Während der obere Theil der Flüssigkeit dieselbe gleichmässige schwach rothgelbe Färbung wie die früher besprochenen Gläser zeigte, sehen wir oberhalb der Kuppe des Reagensglases eine ca. 2 ccm hohe, schwach, aber deutlich rothgefärbte Zone.

Um diese Erscheinung zu verstehen, muss man bedenken, dass das Tetanolysin, das, wie später gezeigt wird, ziemlich schnell an die rothen Blutkörperchen gebunden wird, wie die meisten Bakteriengifte eine Latenzzeit hat, deren Länge theils von der angewandten Giftmenge, theils von der Temperatur abhängt. Fügt man bei einer Temperatur von 37° eine grosse Menge Gift zu, so erfolgt die vollständige Lösung sehr rasch, die Blutkörperchen befinden sich im Augenblick der Lösung in gleichmässiger Vertheilung und das Resultat ist eine vollkommen gleichmässige dunkelrothe Färbung der ganzen Flüssigkeit. Vermindert man nun die Giftmenge oder erniedrigt man die Temperatur, bei der der Versuch stattfindet, so geht unmittelbar nach der Zufügung des Giftes nur ein Bruchtheil der rothen Blutkörperchen in Lösung, während bis zur Lösung der übrigen eine gewisse Zeit verstreicht, in der eine Senkung derselben stattfindet. Wenn, um ein ganz abstractes Beispiel zu wählen, die Lösung aller rothen Blutkörperchen unter gegebenen



Versuchsbedingungen 2 Stunden dauerte, ist es klar, dass ein Blutkörperchen, das im Anfang des Versuches an der Oberfläche der Flüssigkeit sich befand, sich nach diesen 2 Stunden eine gewisse Strecke gesenkt hat und erst dann gelöst wird. In diesem Falle wäre also die obere Zone der Flüssigkeit ganz farblos, und erst die untere gefärbt. Die Höhe dieser oben ungefärbten Zone ist also ein Ausdruck der Senkungs- bezw. Latenzzeit. Sie wird um so geringer, je grösser die angewandte Giftmenge wird, und gleichzeitig wird auch die Farbennuance der unteren Schicht dunkler.

So sehen wir, wenn wir von Glas 29 nach oben gehen, dass die untere rothe Zone immer höher und immer intensiver wird. In Glas 18 bis 20 ist nur die oberste Schicht der Flüssigkeit in der Ausdehnung von 1 ^{ccm} heller gefärbt, als die übrige Flüssigkeit. Von Glas 17 ist die ganze Flüssigkeitssäule von derselben gleichmässig dunkelrothen Farbe. Zugleich nimmt man wahr, dass die ungelösten Blutkörperchen, die sich vorher leicht zu einem Bodensatz sammelten, sich jetzt lange in der Flüssigkeit schwebend erhalten. Die Menge der ungelösten Blutkörperchen wird in Glas 17 bis 5 immer geringer, und endlich sehen wir in Glas 1 bis 4 vollständige Lösung aller Blutkörperchen.

Um diese Erscheinung richtig zu deuten, muss man sich klar machen, dass man ein gegebenes Blut nicht einfach als aus vollkommen gleichartig beschaffenen rothen Blutkörperchen bestehend sich vorzustellen hat. Da im normalen Blutleben stets rothe Blutkörperchen zerstört und neue gebildet werden, repräsentiren in jedem Blut die Erythrocyten die verschiedensten Altersstufen.[1] Dementsprechend muss man annehmen, dass Blutkörperchen von sehr verschiedener Resistenz gegenüber verschiedenen Einwirkungen in einem und demselben Blut vorhanden sind und dass eine fortlaufende Scala derselben von den widerstandsfähigsten bis zu den empfindlichsten existirt. Betrachten wir eine Versuchsreihe wie die oben angeführte, so sind es besonders zwei Grenzpunkte, die unsere Aufmerksamkeit auf sich ziehen. Es ist dies die Giftmenge, durch die eine vollständige Lösung erzielt wird und diejenige, bei der eben noch eine Spur von Lösung stattfindet. In letzterem Falle muss man annehmen, dass nur mehr die in recht geringer Zahl vorhandenen, empfindlichsten Elemente zur Lösung gelangen, die auch dem Einfluss geringster Giftmengen in sehr kurzer Zeit erliegen. Jedes rothe Blutkörperchen dieser Art wird an seiner ursprünglichen Stelle gelöst; wahrnehmbar wird diese Lösung natürlich erst, nachdem die Flüssigkeit durch die Senkung der übrigen rothen Blutkörperchen vollständig geklärt ist. Die gleichmässige, diffuse, rothgelbe Färbung, die man in den Gläsern

[1] Ehrlich u. Lazarus, *Die Anämie.* S. 32.



Nr. 30 bis 32 wahrnimmt, kann nur auf die Lösung der eben beschriebenen empfindlichsten Blutkörperchen bezogen werden. Wäre dieses nicht der Fall, hätte man auch in diesen Gläsern eine der Senkung entsprechende Zonentheilung gesehen. In Glas 29 sieht man im unteren Theile eine geringe Rothfärbung; hier beginnt also offenbar die Lösung einiger der resistenteren Blutkörperchen, die erst nach einer ziemlich langen Latenzzeit einsetzt, in der die Blutkörperchen eine beträchtliche Senkung erfahren haben. Wenn man nun nach und nach eine immer dunklere Färbung der oberen Zone wahrnimmt, so muss diese auf die Lösung resistenter Blutkörperchen mit sehr kurzer Incubationszeit durch die steigenden Giftdosen bezogen werden.

Mit weiter steigenden Giftmengen werden auch immer resistentere Blutkörperchen zur Lösung herangezogen, bis endlich die Lösung complet wird. Man sieht also, dass für die beiden Endwerthe einer solchen Bestimmung die resistentesten und die empfindlichsten Blutkörperchen entscheidend sind, die sicher nur einen kleinen Procentsatz der Blutkörperchen überhaupt ausmachen.

Die Verhältnisse werden dadurch noch complicirter, dass das Blut verschiedener Kaninchen sich durchaus nicht gleich verhält, sondern dass die Empfindlichkeit im Ganzen bedeutenden Schwankungen unterliegt, so dass die Giftmengen, die bei verschiedenen Blutsorten zur selben Wirkung nöthig sind, um das zwei- bis vierfache voneinander abweichen. Auch das relative Verhältniss der Blutkörperchen verschiedener Empfindlichkeit unterliegt unabhängig von der Gesammtempfindlichkeit des Blutes Schwankungen. Es zeigte sich, dass die Verschiedenheiten sich nicht gleichmässig auf die obere und untere Grenze erstrecken. Während die untere Grenze der Lösung sich oft ziemlich constant hielt, fand man, dass die obere Grenze (complete Lösung) sehr grossen Schwankungen unterlag.

Wir möchten hier bemerken, dass die Resistenz der rothen Blutkörperchen dem Tetanolysin gegenüber, wie wir sie hier bestimmen, gar keinen Maassstab abgiebt für die Resistenz desselben Blutes anderen Giften gegenüber. Es ist durch Versuche im Institut festgestellt, dass z. B. ein Blut, das dem Tetanolysin gegenüber überempfindlich war, anderen Blutgiften gegenüber — Crotin, hämolytische Sera — normale oder verhältnissmässig geringe Empfindlichkeit zeigte.

Man darf deshalb nicht von einer Resistenz der Blutkörperchen im Allgemeinen sprechen, sondern muss in jedem einzelnen Fall die Resistenz der einzelnen Gruppen rother Blutkörperchen einem Gifte gegenüber bestimmen.

Aus diesen Auseinandersetzungen ergiebt sich, dass man bei der Beurtheilung der Tetanolysinwirkung auf rothe Blutkörperchen diese ein-



theilen kann in 1. solche von hoher Resistenz, 2. von mittlerer Resistenz, 3. von geringer Resistenz.

Da es bei den folgenden Versuchen wichtig war, eine Beurtheilung zu finden, die eine genaue Vergleichung aller Versuche zuliess, ergab es sich, dass zu diesem Zweck weder die obere, noch die untere Grenze praktisch verwendbar war. Zunächst ist es recht schwierig, diese Grenzen ganz genau zu bestimmen, und ausserdem erschien es irrationell, eine Bestimmung zu benutzen, bei der man von einer relativ kleinen Menge der rothen Blutkörperchen — der am meisten und der am wenigsten resistenten — abhängig war. Es war vielmehr natürlich, hierzu eine Bestimmung zu benutzen, die auf der grossen Anzahl der Blutkörperchen von mittlerer Empfindlichkeit fusste. Die besten Dienste leistete dabei ein einfaches colorimetrisches Verfahren. Durch Auflösung bestimmter Mengen Kaninchenblut in einem Wasserglyceringemisch wurden die Farbennuancen hergestellt, mit denen die einzelnen Versuche verglichen wurden. Es zeigte sich, dass man auf diese Weise mit grosser Sicherheit den Auflösungsgrad beurtheilen kann. Bei den folgenden Versuchen dienten zum Vergleich die Farbennuancen, die durch Auflösung von 1 Theil Blut in 60, bezw. in 120 Theilen Flüssigkeit hergestellt wurden und die kurz als $^1/_{60}$ bezw. $^1/_{120}$ bezeichnet werden. Namentlich die letzte Farbennuance leistete die besten Dienste. Da die angewandte Blutverdünnung stets 5 Procent ist, so entspricht die complete Lösung einer Farbennuance $= {}^1/_{20}$; die Nuance $^1/_{60}$ und $^1/_{120}$ entspricht der Lösung des dritten oder sechsten Theiles der rothen Blutkörperchen.

Die Wirkung des Tetanolysins ist ausserordentlich abhängig von der Temperatur. Vergleicht man die Wirkung des Giftes in 1 Stunde bei 37° mit darauffolgender Senkung bei ca. 10° und in 24 Stunden bei 0° bis 1°, so braucht man bei der letzteren Temperatur ungefähr hundert Mal so viel, um dieselbe Wirkung zu erreichen. Zwischen diesen Temperaturgrenzen finden sich ganz allmähliche Uebergänge.

Es ist nicht allein die absolute Wirkung, die durch die niedere Temperatur herabgesetzt wird, auch die Latenzzeit der Wirkung wird bedeutend grösser. Dies sieht man sehr deutlich an den oben beschriebenen Senkungszonen, indem bei niederer Temperatur selbst in den Röhrchen mit sehr starker Lösung die obere Flüssigkeitsschicht in ziemlicher Ausdehnung ganz farblos oder jedenfalls nur sehr schwach gefärbt gefunden wird.

II. Die Neutralisationsverhältnisse des Tetanolysins.

Für die Erforschung des Diphtheriegiftes und seiner Modificationen (Toxoide) hat das Studium der Neutralisationsverhältnisse zwischen dem Gift und seinem specifischen Antitoxin die wesentlichsten Dienste geleistet. Es erschien daher wünschenswerth, auch für das Tetanolysin diese Beziehungen zu untersuchen.

Wie schon erwähnt, existiren bedeutende Schwankungen in der Empfindlichkeit des Kaninchenblutes dem Gift gegenüber. Es war daher nothwendig, dass gleichzeitig mit den Neutralisationsversuchen eine genaue Bestimmung vorgenommen wurde, um das Verhalten dieses Blutes gegenüber dem Gift allein festzustellen. Diese absolute Giftbestimmung bildete die Grundlage für die Beurtheilung der übrigen Versuche. Wenn sich herausstellte, dass ein Blutgemisch bedeutende Abweichungen von einem gewissen Mittelwerth zeigte, wurde das Blut als über- bezw. unterempfindlich als unbrauchbar erachtet und der Versuch ausgeschaltet.[1] Man eliminirt ja ebenso aus den entsprechenden Versuchen mit Diphtheriegift Reihen von Versuchsmeerschweinchen, wenn dieselben abnorm reagieren, d. h. überempfindlich oder unterempfindlich sind.

Zunächst wurde der absolute Neutralisationspunkt bestimmt. Als Grundlage für alle Bestimmungen diente eine ganz willkürlich gewählte, constante Menge Tetanusgift, nämlich 2 ccm einer 2 procentigen Lösung des Trockengiftes. Diese Menge stellt ein vierfaches Multiplum der vollkommen lösenden Dosis dar, wäre also im Stande, 60 ccm der 5 procentigen Blutmischung eben noch complet oder 360 ccm zur Farbennuance $^1/_{120}$ in Lösung zu bringen. Diese Lösung in physiologischer Kochsalzlösung wurde stets unmittelbar vor dem Versuche frisch hergestellt und durch Centrifugirung geklärt.

Als Antitoxin wurde ein trockenes Tetanusserum benutzt, das in 1 grm gegenüber dem Tetanospasmin 50 I.-E., welche der staatlichen Controle entsprechen, enthielt; von diesem wurde eine $^1/_2$ procentige Stammlösung in Glycerin-Kochsalzwasser hergestellt. Zu den Versuchen selbst wurde diese Stammlösung stets zu $^1/_{40}$ Procent mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt.

Zur vollkommenen Neutralisation (Flüssigkeit farblos) der angegebenen 2 ccm Gift war 1·3 bis 1·4 ccm der $^1/_{40}$ procentigen Antitoxinlösung nöthig,

[1] Das zu den Versuchen dienende Kaninchenblut wurde als von normaler Empfindlichkeit angesehen, wenn 1100 bis 1300 ccm der 5 procent. Mischung durch Zusatz der constanten Giftmenge (0·01 ccm 1 Procent) unter den üblichen Versuchsbedingungen eine dem sechsten Theil der gesammten Blutkörperchen entsprechende Lösungsnuance zeigte (Farbennuance $^1/_{120}$).



Tabelle II.

Concentration d. Giftgehaltes der Lösung	Zugefügte Flüssigkeitsmenge in ccm	Controlvers. mit Gift ohne Antitoxin	2 ccm 2proc. Gift, gemischt mit den untenstehenden Antitoxinmengen in ccm					
			0·10	0·25	0·40	0·60	0·80	1·20
1 Procent	4·0					———		
	3·0							
	2·5							
	2·0				———		Alle Röhrchen haben eine gleichmässig roth-gelbe Färbung	Schwacher aber deutlicher roth-gelblicher Schimmer
	1·7					$^1/_{120}$		
	1·4							
	1·2				$^1/_{60}$			
	1·0			———			farblos	———
	0·8							
	0·6							
	0·5		———				———	
	0·4			$^1/_{60}$	$^1/_{120}$			
	0·3							
	0·25					farblos		
	0·2							
	0·17							
	0·13			$^1/_{120}$				
$^1/_{10}$ Proc.	1·0	———				———		
	0·8		$^1/_{60}$					
	0·6				farblos			
	0·5							
	0·4	$^1/_{60}$						
	0·3				———			
	0·25		$^1/_{120}$					
	0·2							
	0·17			farblos				
	0·13	$^1/_{120}$						
$^1/_{100}$ Proc.	1·0			———				
	0·8							
	0·6							
	0·5							
	0·4		farblos					
	0·3							
	0·25							
	0·2	farblos						
	0·17							
	0·13	———	———					

Die wagerechten Striche geben die Grenzen an, innerhalb welcher jeder, der in einer senkrechten Reihe stehenden Versuche ausgeführt ist. Der Uebersichtlichkeit halber sind von den Einzelbestimmungen nur diejenigen angegeben, die für die Messungen von Bedeutung sind.



vorausgesetzt, dass Gift und Antitoxin 2 Stunden bei Zimmertemperatur gemischt blieben. Es wurde 0·04 grm des Trockengiftes durch 0·000325 bis 0·00035 grm des festen Antitoxins neutralisiert; 1 Theil Serum neutralisirt also die 120 fache Menge des Giftes.

Zu den folgenden Versuchen wurde hauptsächlich die von Ehrlich angegebene Methode der partiellen Sättigung des Giftes mit Antitoxin angewandt. Es wurden also zu den 2 ccm Gift weniger als 1·3 bis 1·4 ccm zugefügt. Zur genauen quantitativen Feststellung der in solchen ungesättigten Gemischen freien Giftmenge musste stets der Vergleich mit einer reinen Giftlösung derselben Concentration vorgenommen werden. Dies wurde so bewerkstelligt, dass, während ein Theil der 2 procentigen Giftlösung zur partiellen Sättigung mit Antitoxin 2 Stunden bei Zimmertemperatur stehen blieb, die zur Controle nöthige Menge derselben 2 procentigen Giftlösung ohne Antitoxin unter den gleichen Bedingungen verweilte. Nach Verlauf von 2 Stunden wurden beide Lösungen auf 1 Procent Giftgehalt verdünnt und gleichzeitig bestimmte Mengen beider den mit 15 ccm des Blutgemisches gefüllten Reagensgläsern zugefügt. Diese blieben, wie schon erwähnt, genau eine Stunde bei 37° und dann über Nacht zur Senkung bei niedriger Temperatur. Auf diese Weise konnte der durch die partielle Sättigung bedingte Giftdefect leicht berechnet werden. Vorstehendes Beispiel illustrirt am besten die Versuchsanordnung (vgl. Tab. II).

Aus diesem Versuche ist Folgendes ersichtlich: Fügt man der Giftmenge 0·10 ccm Antitoxinlösung, also nur etwa den 13. Theil der neutralisirenden Menge zu, so ist jedesmal doppelt so viel von dem Gemisch dem Blute zuzufügen, als von der Controlgiftlösung, um die gleiche Wirkung wie durch diese zu erhalten. Das Gift hat also die Hälfte seiner Wirkung verloren. Fügt man 0·25 ccm, also ungefähr den 5. Theil der neutralisirenden Antitoxinmenge zu, dann benöthigt man zur Erzielung gleicher Lösung wie durch die Controle, 10 Mal so viel als von dieser. Der Giftdefect beträgt also $^9/_{10}$. Setzt man 0·40 ccm der Antitoxinlösung zu, so erhöht man die erforderliche Menge auf das 30 fache, bei 0·60 ccm auf das 100 fache und bei 0·80 ccm kann man selbst mit der 400 fachen Menge nur eine schwach rothgelbe, quantitativ nicht bestimmbare Lösungsnuance erzielen.

Aus diesen Beziehungen geht hervor, dass das Neutralisationsbild des Tetanolysins ein sehr complicirtes ist. Im entgegengesetzten Fall wären ja die Ergebnisse der partiellen Sättigung ganz einfache, indem die Lösungswirkung genau umgekehrt proportional der zugefügten Antitoxinmenge wäre. So müsste z. B. bei 0·1 ccm Antitoxin nicht die Hälfte der Giftwirkung, sondern nur $^1/_{13}$ verloren sein, bei 0·25 ccm nicht $^9/_{10}$, sondern nur $^1/_5$ und bei 0·60 ccm nicht $^{99}/_{100}$, sondern nur etwa die Hälfte der Giftwirkung.



Am einfachsten lässt sich dieses Neutralisationsbild wohl graphisch darstellen in derselben Weise, wie dies **Ehrlich** für das Diphtheriegift gethan hat.

Die 2 ccm 2procentige Giftlösung, die stets verwendet wurden und die durch 1·30 ccm Antitoxinlösung neutralisirt werden, kann man durch ein Diagramm bezeichnen, bestehend aus einer Axe, auf welcher man 130 gleich grosse Ordinaten abträgt, jede entsprechend der Giftmenge, die durch $^1/_{130}$ der genannten Antitoxinmenge gebunden wird. Es ist also ganz willkürlich, aus Zweckmässigkeitsgründen, als Einheit diejenige Giftmenge („1 Bindungseinheit") gewählt, die durch 0·01 ccm unserer Antitoxinlösung neutralisirt wird.

Die einzelnen Bindungseinheiten sind auf der Axe so vertheilt, dass man am meisten rechts diejenigen abgesetzt hat, die am ersten frei werden, wenn man kleinere Mengen Antitoxin, als die vollständig neutralisirende Dosis, verwendet.

Da man in diesem Falle nicht wie beim Diphtheriegift nur einen einzigen Maassstab hat, nämlich die einfach tödtliche Dose, sondern die verschiedenen Lösungsnuancen, farblos, $^1/_{120}$, $^1/_{60}$, complet als Maass wählen kann, so sind dementsprechend auch jedesmal verschiedene Diagramme möglich. Gehen wir zunächst von der Farbennuance $^1/_{120}$ aus, die in einem Tinctionsgebiet liegt, in dem die Unterscheidung feinster Farbendifferenzen am sichersten möglich ist, so können wir das Diagramm folgendermassen darstellen.

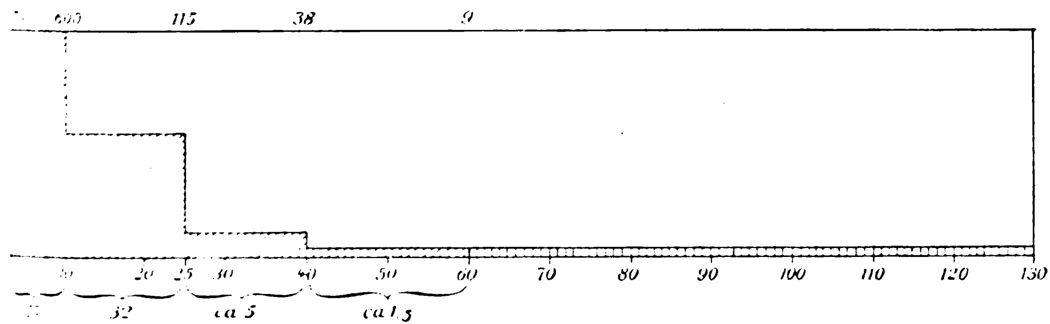
Wir wissen, dass 0·13 ccm der $^1/_{10}$ procentigen Giftlösung (vgl. Tab. II) 15 ccm Blutgemisch zu dieser Farbennuance lösen kann. Folglich kann 1 ccm 1 procentiger Giftlösung 1150 ccm Blut zu derselben Farbennuance lösen. Setzen wir zum Gift 0.10 ccm Antitoxin, so wird von dieser Mischung 0.25 ccm $^1/_{10}$ Procent für 15 ccm Blut nöthig sein; 1 ccm 1 Procent wird also nur 600 ccm Blut zur Nuance $^1/_{120}$ lösen können. Durch Zusatz von 0.1 ccm Antitoxin (10 Bindungseinheiten entsprechend) hat also 1 ccm 1 Procent Giftlösung die Fähigkeit verloren, 550 ccm Blutverdünnung zu $^1/_{120}$ zu lösen. Jeder dieser 10 Bindungseinheiten entspricht demnach durchschnittlich die Fähigkeit, 55 ccm Blut in der angeführten Weise zu lösen. Ist statt 0·10 ccm 0·25 ccm Antitoxinlösung zugefügt, so verliert das Gift $^9/_{10}$ seiner ursprünglichen Wirkung. 1 ccm 1 Procent von dieser Mischung kann nur mehr 115 ccm Blut lösen. Durch Zufügung von 15 Bindungseinheiten Antitoxin hat das Gift also noch weiter die Lösungsfähigkeit für 485 ccm Blut verloren. Von diesen Bindungseinheiten entspricht also jeder die Fähigkeit, 32 ccm Blut zu lösen. Auf dieselbe Weise berechnen sich die Zahlen bei den übrigen Antitoxindosen. Setzen wir 0·80 ccm und mehr zu, so erhalten wir überhaupt, selbst mit sehr grossen



Tabelle III.

1 ccm 1 Procent von	Löst ... ccm Blut zu $^1/_{120}$	Differenz	Entspricht Bindungs-einheiten	Jede Bindungseinheit löst durchschnittlich ...ccm Blut zu $^1/_{120}$
Vollgift	1150			
		550	10	55
„ + 0·10 ccm Ant.	600			
		485	15	32
„ + 0·25 „ „	115			
		77	15	ca. 5
„ + 0·40 „ „	ca. 38			
		29	20	ca. 1·5
„ + 0·60 „ „	ca. 9			

Graphisch ausgeführt stellen sich diese Verhältnisse folgendermassen dar: (s. Fig. 1.)



Die letzte Zahlenreihe entspricht der durchschnittl. Wirkung von jeder Bindungseinheit.

Fig. 1.

Mengen, keine Lösung mehr, die $^1/_{120}$ entspricht. Hier haben wir es also entweder mit sehr geringen Giftmengen zu thun oder aber mit einem Gift von so geringer Wirkungsfähigkeit, dass sie überhaupt nicht in der gewöhnlichen Weise gemessen werden kann. Die angeführten Zahlen können in folgender Weise tabellarisch aufgezeichnet werden. (Vgl. Tab. III.)

Die ersten zehn am weitesten nach links stehenden Bindungseinheiten des Giftes, die am ersten gebunden werden, haben durchschnittlich je eine Wirkung, die man mit der Zahl 55 ausdrücken kann und die man durch Absetzen von 55 willkürlich gewählten Ordinateneinheiten bezeichnen kann. Die Wirkungsfähigkeit der folgenden 15 Bindungseinheiten ist im Durchschnitt = 32 und dieselben können durch eine entsprechende Zahl von Ordinateneinheiten wiedergegeben werden u. s. w.

Eine sehr grosse Zahl von Versuchen zeigte, dass man ganz dieselbe Vertheilung des Giftes erhält, gleichgiltig ob man zum Vergleich stärkere Farbennuancen ($^1/_{60}$) oder den Nullpunkt (farblos) wählt. Führte man die Versuche mit partieller Sättigung mit kleineren Intervallen, als den hier



angegebenen, aus, so konnte man zeigen, dass die Wirkung des Giftes zwischen den Ordinaten 10 und 25 gleichmässig abfällt (s. z. B. Figg. 3 u. 4). Die Wirkung des Tetanolysins ist wahrscheinlicher Weise im Diagramm durch eine von links nach rechts eben sinkende Curve darzustellen. Der Theil des Giftes, der zwischen ca. 60 und 130 liegt, besitzt nur die Fähigkeit, die schon beschriebene gleichmässige schwach

Tabelle IV.

Nach $^1/_2$ Stunde.

Concentration des Giftgehaltes der Lösung	Zugefügte Flüssigkeits-menge in ccm	Controlversuch mit Gift ohne Antitoxin	2 ccm 2 proc. Gift gemischt mit den untenstehenden Antitoxin-mengen in ccm [1]	
			0·10	0·15
1 Procent	0·5			
	0·4			
	0·3			
	0·25			
	0·2			
	0·17			
	0·15			
	0·13			
$^1/_{10}$ Procent	1·0			
	0·9			$^1/_{60}$
	0·8			
	0·7		$^1/_{60}$	
	0·6			
	0·5			
	0·4			
	0·35	$^1/_{60}$		$^1/_{120}$
	0·3			
	0·25		$^1/_{120}$	
	0·2			
	0·17			
	0·15			
	0·12	$^1/_{120}$		farblos
$^1/_{100}$ Procent	1·0			
	0·8			
	0·6		farblos	
	0·5			
	0·4			
	0·3	farblos		
	0·25			
	0·2			

[1] Der Uebersicht halber sind die Verhältnisse zwischen Gift und Antitoxin in diesem und dem folgenden Versuch in den früher benutzten Concentrationen (2 Proc. Gift, $^1/_{40}$ Proc. Antitoxin) angegeben.

Nach 5 Stunden.

Concentration des Giftgehaltes der Lösung	Zugefügte Flüssigkeitsmenge in ccm	Controlversuch mit Gift ohne Antitoxin	2 ccm 2 proc. Gift gemischt mit den untenstehenden Antitoxinmengen in ccm [1]			
			0·10	0·15	0·20	0·25
1 Procent	0·5					
	0·4					1/60
	0·3					
	0·25				?	
	0·2					
	0·17					1/120
	0·15			1/60		
	0·13				1/120	
1/10 Proc.	1·0					
	0·9		1/60			
	0·8					
	0·7			1/120		
	0·6	1/60				
	0·5					farblos
	0·4		1/120			
	0·35					
	0·3				farblos	
	0·25	1/120				
	0·2			farblos		
	0·17					
	0·15					
	0·12		farblos			
1/100 Proc.	1·0					
	0·8					
	0·6	farblos				
	0·5					
	0·4					
	0·3					
	0·25					
	0·2					

rothgelbe Färbung zu erzeugen. Man muss deshalb annehmen, dass dieser Theil des Giftes nur im Stande ist, die am wenigsten resistenten Blutkörperchen zu lösen.

Das Tetanolysin ist ausserordentlich labil. In dünnen Lösungen (z. B. $^1/_{10}$ Procent in physiologischer Kochsalzlösung) wird es bei Zimmertemperatur schon in weniger als einer Stunde erheblich abgeschwächt. Selbst concentrirte Lösungen, z. B. 4 Procent, werden bei ca. 20° in 5 Stunden bis zur Hälfte und in 24 Stunden bis zum ca. 15. Theil der

[1] Vgl. Anmerkung auf voriger Seite.



Tabelle V. **Resumé.**

Nach $^1/_2$ Stunde.

1^{ccm} 1 Procent von	Löst ... ccm Blut zu $^1/_{120}$	Differenz	Entspricht Bindungs-einheiten	Jede Bindungs-einheit löst durchschnittl. ... ccm Blut zu $^1/_{120}$
Vollgift	1250	> 650	10	65
„ + 0·10 ccm Ant.	600			
„ + 0·15 „ „	428	> 172	5	34
Nach 5 Stunden.				
Vollgift	600	> 225	10	22·5
„ + 0·10 ccm Ant.	375	> 161	5	32
„ + 0·15 „ „	214	> 99	5	20
„ + 0·20 „ „	115	> 27	5	5·4
„ + 0·25 „ „	88			

Die letzte Zahlenreihe entspricht der durchschnittl. Wirkung von jeder Bindungseinheit.

Fig. 2. Fig. 3.

Wirkung abgeschwächt. Der Versuch Tab. IV zeigt dies. Werden die concentrirten Lösungen dagegen in Eis in wohl verkorkten Flaschen aufbewahrt, behalten sie ihre Stärke unverändert, jedenfalls 24 Stunden. In trockenem Zustand ist das durch Ammonsulfat gefällte Gift sehr stabil.

Durch eine Reihe von Versuchen liess sich feststellen, dass bei dieser Abschwächung nicht das ganze Gift gleichmässig angegriffen wurde, wie aus den Tabellen IV u. V hervorgeht. Die Versuche sind so angestellt, dass von Gift und Antitoxin eine doppelt so concentrirte Lösung als früher

angewandt wurde, nämlich eine 4 procentige Gift- und eine $^1/_{20}$ procentige Antitoxinlösung, um eine möglichst schnelle und vollständige Bindung zu erzielen. Nachdem das Gift-Antitoxingemisch $^1/_2$ Stunde bezw. 5 Stunden bei 20° gehalten war, wurde dasselbe untersucht und gleichzeitig eine 4 procentige Giftlösung, die unter den gleichen Bedingungen aufbewahrt war. (Vgl. Tab. IV u. V und Figg. 2 u. 3.)

Man sieht, dass die Abschwächung hauptsächlich in dem Theil des Giftes stattgefunden hat, der den ersten Bindungseinheiten entspricht, während der übrige Theil in viel geringerem Maasse geändert ist. Dies sieht man deutlich bei Vergleich der Figg. 2 und 3. Im Bereich der zehn ersten Bindungseinheiten ist also $^2/_3$ des Giftes in eine ungiftige Modification verwandelt, während die Fähigkeit, Antitoxin zu binden, keine Veränderung erlitten hat. Es hat hier offenbar ganz derselbe Vorgang stattgefunden, den Ehrlich bei der Abschwächung des Diphtheriegiftes beschrieben und als Toxoidbildung bezeichnet hat. Wenn die Aufbewahrung des Giftes sich aber auf 24 Stunden erstreckte, wobei also die Giftwirkung bis auf $^1/_{15}$ abgeschwächt wurde, dann zeigte sich, dass alle Theile des Giftes in ungefähr demselben Maasse abgeschwächt waren: (Vgl. Tab. VI u. VII und Figg. 4 u. 5.)

Die eigenthümliche Abschwächung der ersten Bindungseinheiten des Giftes zeigt eine grosse Analogie mit dem Verhalten des Diphtheriegiftes. Wie es hier der Fall ist, verliert das „Prototoxin" viel eher seine toxischen Eigenschaften, als das stabilere „Deuterotoxin". Wenn man die für das Diphtheriegift gewählten Bezeichnungen auf das Tetanusgift übertragen will, könnte man denjenigen Theil des Giftes, der den Ordinaten 1 bis 10 entspricht, als Prototoxin, die resistenteren und relativ stark wirkenden Theile zwischen 10 und 25 als Deuterotoxin, die schwächer, aber noch deutlich wirksamen Theile zwischen 25 und 60 als Tritotoxin und endlich die äusserst schwach und nur auf die empfindlichsten Blutkörperchen wirkenden Ordinaten von 60 bis 130 als Toxon bezeichnen.

Die obengenannten Versuche gaben auch Aufschluss darüber, ob entsprechend der Abschwächung der Giftigkeit auch die Bindungsfähigkeit sich vermindert. Man sah, dass dieses nicht der Fall war, da nach Zufügung von 1·0 und 1·1 Antitoxin noch deutliche Lösung stattfand.

Durch diese Beobachtungen wird man zu derselben Auffassung wie für das Diphtheriegift geführt, dass nämlich die toxischen und die antitoxinbindenden Eigenschaften des Giftes auf zwei verschiedene Gruppen, eine toxophore und eine haptophore, zu beziehen sind. Auch für das Diphtheriegift ergab sich diese Anschauung daraus, dass die Toxicität des Giftes sehr bedeutend sinken kann, ohne dass die antitoxinbindende Kraft nur im geringsten vermindert ist (Ehrlich, Verf.).



Tabelle VI.
Nach 1/2 Stunde.

Concentration des Giftgehaltes der Lösung	Zugefügte Flüssigkeitsmenge in ccm	Controlversuch mit Gift ohne Antitoxin	2 ccm Gift gemischt mit den untenstehenden Antitoxinmengen in ccm			
			0·10	0·15	0·20	0·25
1 Procent	1·4					
	1·2					
	1·0					
	0·8					
	0·7					
	0·6					
	0·5					
	0·45					
	0·4					
	0·35					
	0·3					
	0·25					
	0·2					
	0·17					
	0·15					
	0·13					
1/10 Procent	1·0					1/60
	0·8				1/60	
	0·7					
	0·6			1/60		
	0·5					
	0·45					1/120
	0·4		1/60		1/120	
	0·35					
	0·3			1/120		
	0·25					
	0·22		1/120			
	0·2	1/60				farblos
	0·17					
	0·13				farblos	
	0·11	1/120				
1/100 Procent	1·0			farblos		
	0·8					
	0·6		farblos			
	0·5					
	0·4					
	0·3	farblos				
	0·25					
	0·2					

Nach 24 Stunden.

Concentration des Giftgehaltes der Lösung	Zugefügte Flüssigkeitsmenge in ccm	Controlversuch mit Gift ohne Antitoxin	2 ccm Gift gemischt mit den untenstehenden Antitoxinmengen in ccm			
			0·10	0·15	0·2	0·25
1 Procent	1·4					
	1·2					1/120
	1·0					
	0·8					
	0·7				1/120	
	0·6		1/60			
	0·5					
	0·45			1/120		
	0·4					
	0·35					
	0·3	?	1/120			farblos
	0·25					
	0·2				farblos	
	0·17					
	0·15	1/120				
	0·13			farblos		
1/10 Procent	1·0					
	0·8		farblos			
	0·7					
	0·6					
	0·5	farblos				
	0·45					
	0·4					
	0·35					
	0·3					
	0·25					
	0·22					
	0·2					
	0·17					
	0·13					
	0·11					
1/100 Procent	1·0					
	0·8					
	0·6					
	0·5					
	0·4					
	0·3					
	0·25					
	0·2					

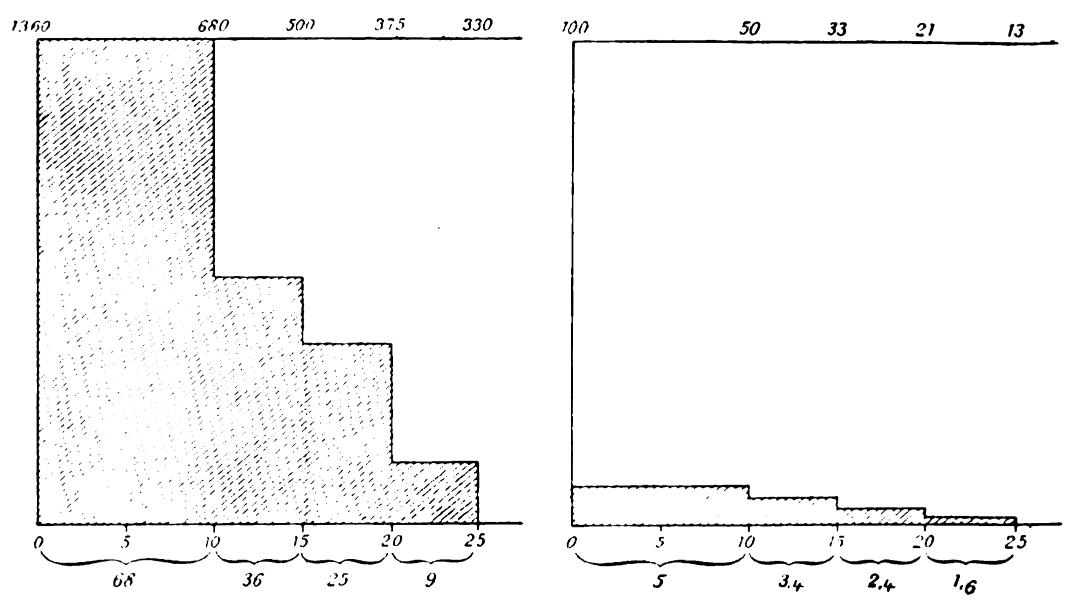
Tabelle VII. **Resumé.**

Nach $^1/_2$ Stunde.

1 ccm 1 Procent von	Löst ... ccm Blut zu $^1/_{120}$	Differenz	Entspricht Bindungs-einheiten	Jede Bindungs-einheit löst durchschnittl. ... ccm Blut zu $^1/_{120}$
Vollgift	1360			
		680	10	68
„ + 0·10 ccm Ant.	680			
		180	5	36
„ + 0·15 „ „	500			
		125	5	25
„ + 0·20 „ „	375			
		45	5	9
„ + 0·25 „ „	330			

Nach 24 Stunden.

1 ccm 1 Procent von	Löst ... ccm Blut zu $^1/_{120}$	Differenz	Entspricht Bindungs-einheiten	Jede Bindungs-einheit löst durchschnittl. ... ccm Blut zu $^1/_{120}$
Vollgift	100			
		50	10	5
„ + 0·10 ccm Ant.	50			
		17	5	ca. 3·4
„ + 0·15 „ „	33			
		12	5	ca. 2·4
„ + 0·20 „ „	21			
		8	5	ca. 1·6
„ + 0·25 „ „	13			



Die letzte Zahlenreihe entspricht der durchschnittl. Wirkung von jeder Bindungseinheit.

Fig. 4. Fig. 5.

Ich habe früher schon erwähnt, dass bei niedrigen Temperaturen die Wirkung des Tetanolysins eine bedeutend geringere ist. Dies ist keineswegs eine Eigenschaft aller hämolytischen Gifte. Vergleichende Versuche mit Sublimat und Crotin bei 0° und 37° ergeben, dass die Lösung der rothen Blutkörperchen freilich bedeutend langsamer in der Kälte als in der Wärme eintrat, dass aber nach 24 Stunden der Unterschied fast ganz ausgeglichen war, so dass die endgiltige Wirkung ungefähr dieselbe bei beiden Temperaturen war, gegenüber einem Verhältniss von 1:100 bei dem Tetanolysin. Wir müssen also einen wesentlichen Unterschied zwischen den hämolytischen Eigenschaften des Tetanolysins und der genannten Gifte aufstellen.

Auch die Wirkung der verschiedenen Theile des Tetanolysins verhält sich nicht gleichmässig in der Wärme und in der Kälte. Das Proto- und Deuterotoxin wirken bei allen Temperaturen; es zeigte sich in zahlreichen Versuchen, dass man in diesem Abschnitt immer das früher beschriebene Neutralisationsbild bei den verschiedensten Temperaturen zwischen 0° und 37° wiederfindet. Schalten wir durch Zufügung von 0·25 ccm Antoxinlösung das Proto- und Deuterotoxin aus, so verliert, wie früher erwähnt, das Gift ungefähr $^9/_{10}$ seiner Wirkung, so dass z. B. 0·25 ccm $^1/_{10}$ Procent Vollgift bei 37° dieselbe Wirkung hat wie 0·25 ccm 1 Procent von der genannten Toxin-Antitoxinmischung. Nun kann man auch nachweisen, dass Tritotoxin und Toxon sich principiell anders verhalten, als der übrige Theil des Giftes. Bei Temperaturen unter 10° vermögen nämlich selbst nicht die grössten Mengen des genannten Toxin-Antitoxingemisches irgend welche Lösung hervorzubringen, z. B. 10 ccm 1 Procent Lösung bei 8°, während bei derselben Temperatur 0·5 ccm $^1/_{10}$ Procent von Vollgift (3: $^1/_{200}$) noch sehr deutliche Auflösung hervorruft. Erst bei 12° bis 15° beginnt die Lösung zuzunehmen, genau entsprechend der Temperaturerhöhung. Dem Tritotoxoid und Toxon fehlt also bei Temperaturen unter 10° überhaupt jede hämolytische Wirkung.

Für dieses Verhalten kann man sich verschiedene Ursachen vorstellen.

1. Dass die toxophoren Gruppen des Wärme- und des Kältetoxins[1] identisch sind, aber dass die des ersteren in der Kälte deshalb nicht zur Wirkung kommen, weil das Wärmetoxin bei niedriger Temperatur von den rothen Blutkörperchen nicht gebunden wird.

[1] „Wärmetoxin" ist die kurze Bezeichnung für eine Giftlösung, in der durch Zusatz von 0·27 ccm Antitoxin sicher alles Proto- und Deuterotoxin gesättigt ist, also alle Theile, die sowohl in der Wärme als in der Kälte wirken. Im Gegensatz hierzu ist Gift ohne Zusatz von Antitoxin als „Kältetoxin" bezeichnet.



2. Dass die Bindung für die zwei Giftarten dieselbe wäre, dass aber die toxophoren Gruppen des Wärmetoxins schwächer sind, so dass sie nur bei Temperaturen über 10° zur Wirkung kommen, und

3. dass beide Möglichkeiten zutreffen.

Um dies zu untersuchen, wurde mehrmals folgender Versuch ausgeführt: Eine Reihe Centrifugengläschen, die 10 ccm Blutmischung enthielten, wurden durch Eiswasser gekühlt. Hierzu wurden die unten angegebenen Mengen, theils Wärme-, theils Kältetoxin zugesetzt und $1^1/_2$ Stunden bei 0° aufbewahrt. Dann wurde bei einer Temperatur von — 2° centrifugirt. Die obenstehende Flüssigkeit, die in allen Gläsern ganz wasserklar war, wurde abgegossen und die Blutkörperchen zweimal mit eisgekühlter physiologischer Kochsalzlösung gewaschen, um sicher die letzte Spur von nicht gebundenem Gift zu entfernen. Dann wurde wieder 10 ccm physiologische Kochsalzlösung zugefügt, die Röhrchen 1 Stunde bei 37° gehalten und nach 24 Stunden wurden die Farbennuancen beobachtet. Die Lösung ist ein Ausdruck dafür, wieviel Gift von den rothen Blutkörperchen gebunden ist. (Vgl. Tab. VIII.)

Tabelle VIII.

„Kältetoxin"			„Wärmetoxin"		
Zugesetzte Giftlösung		Auflösung der Blutkörperchen nach 24 Std.	Zugesetzte Giftlösung		Auflösung der Blutkörperchen nach 24 Std.
Concentration	Menge in ccm		Concentration	Menge in ccm	
1/10 Procent	0·8		1 Procent	3·0	
	0·6			2·5	
	0·5	1/160		2·0	
	0·4			1·75	
	0·3			1·5	1/160
	0·25	farblos		1·25	
	0·2			1·0	
	0·17			0·8	farblos
	0·13			0·6	
1/100 Procent	1·0			0·5	
	0·8			0·4	
	0·6			0·3	

Wie ersichtlich, muss man, damit dieselbe Menge gebunden werden kann, nahezu 30 Mal soviel Wärme- als Kältetoxin anwenden. Da 10 Theile von dem ersteren bei 37° einem Theile des letzteren entsprechen, sieht man, dass bei 0° dreimal weniger Wärmetoxin als Kältetoxin gebunden wird. Es wird also auch in der Kälte das Wärmetoxin



zwar thatsächlich gebunden, aber dreimal weniger als Kältetoxin. Hieraus ist ersichtlich, dass die toxophore Gruppe des Wärmetoxins von anderer Art als die des Kältetoxins sein muss. Wären sie identisch, müsste man durch Anwendung von 30 Mal so viel Wärmetoxin als Kältetoxin in der Kälte dieselbe Wirkung hervorbringen können. Dies ist aber nicht der Fall, selbst nicht durch Anwendung der 200 fachen Menge bekommt man irgend welche Wirkung.

Tabelle IX.

2 ccm 4 proc. Tetanolysinlösung werden mit 0·15 ccm $^1/_{20}$ proc. Antitoxinlösung gemischt. Sie stehen dann unter angeführten Zeiten bei ca. 15°, werden darnach zur angegebenen Giftconcentration verdünnt und zum Blut abgemessen.

Concentration	Zugefügte Menge in ccm	Unmittelbar nach der Mischung	Nach 15 Minuten	Nach 2 Stunden	Nach 5 Stunden
1 Procent	0·25				
	0·2				
	0·17				
	0·15				$^1/_{60}$
	0·13				
$^1/_{10}$ Procent	1·0				
	0·8				
	0·7			$^1/_{60}$	$^1/_{120}$
	0·6				
	0·5		$^1/_{60}$		
	0·4				
	0·3	$^1/_{60}$		$^1/_{120}$	
	0·25				
	0·2		$^1/_{120}$		
	0·17				farblos
	0·13	$^1/_{120}$			
$^1/_{100}$ Procent	1·0				
	0·8			farblos	
	0·6		?		
	0·5	farblos			
	0·4				
	0·3				

Alle die erwähnten Versuche erlauben keinen Zweifel, dass eine chemische Bindung zwischen dem Tetanolysin und dem entsprechenden Antikörper besteht. Wie Ehrlich zuerst aussprach, gelten für diese Bindung (Diphtheriegift, Tetanospasmin) die allgemein giltigen Gesetze. Man



kann z. B. leicht für das Tetanolysin nachweisen, dass die Zeit eine grosse Rolle spielt, indem es ziemlich lange dauert, bis die Reaction vollendet ist. Darin steht das Tetanolysin im Gegensatz zum Diphtheriegift, wo die Reaction zwischen Toxin und Antitoxin in kurzer Zeit vollendet ist. Dies ist aus vorstehendem Beispiel ersichtlich: (Vgl. Tab. IX.)

Gleichzeitige Versuche zeigten, dass das Gift im Laufe der ersten 2 Stunden nicht abgeschwächt wurde, wohl aber im Laufe der nächsten 3 Stunden sich um die Hälfte abschwächt.

Man sieht aus der Tabelle, dass sofort nach der Mischung die Componenten nicht vollständig vereinigt sind; auch nach 15 Minuten ist das noch nicht der Fall. Nach 2 Stunden scheint die Reaction fast vollendet zu sein; es geht aus Tabelle IV hervor, dass hierzu vielleicht schon eine noch geringere Zeit (30 Minuten) ausreichen dürfte. Die angeführten Zahlen lehren deutlich, welche Versuchsfehler man vermeiden muss, wenn man mit Tetanolysin arbeitet. Einerseits muss man dafür sorgen, dass die Bindung zwischen Gift und Antitoxin so vollständig als möglich wird, auf der anderen Seite, dass das Gift sich nicht abschwächt. Eine der wichtigsten Regeln bei diesen Arbeiten ist also, dass die Versuche gleichzeitig gemacht werden.

Bei einer nicht eingehenden Untersuchung eines anderen mit $(NH_4)_2SO_4$ ausgefällten Giftes wurden fast dieselben Verhältnisse wie bei dem eben beschriebenen Gift gefunden, so dass man eine Proto-, Deutero- und Tritotoxin- sowie eine Toxonzone unterscheiden konnte. Auch hier konnte man den Unterschied zwischen „Wärme-“ und „Kälte“toxin nachweisen.

Wollen wir die Resultate unserer Versuche zusammenfassen, so können wir Folgendes sagen:

In den Culturen des Tetanusbacillus findet sich ein von dem Tetanospasmin verschiedenes Gift, das Tetanolysin, für welches ein specifisches Antitoxin, das Antilysin, besteht.

Die Wirksamkeit dieses Lysins und seines Antikörpers lässt sich durch einfache Methoden der Farbenvergleichung mit grosser Genauigkeit messen.

Das Tetanolysin wird von den rothen Blutkörperchen gebunden, und diese werden nach einer gewissen Latenzzeit, die von der Giftmenge und der Temperatur abhängt, gelöst.

Eine eingehende Untersuchung lehrt, dass dem Tetanolysin ein complicirtes Neutralisationsbild zukommt, das eine grosse Uebereinstimmung mit dem des Diphtheriegiftes, wie das Ehrlich festgestellt hat,



zeigt. Wie beim Diphtheriegift kann man auch bei dem Tetanolysin durch partielle Sättigung eine ganze Reihe von Bestandtheilen aussondern, die eine verschiedene Wirksamkeit besitzen.

Theilt man das Gift in zwei Hälften, so kann man zwei fundamental verschiedene Theile unterscheiden. Den ersten Theil des Giftes kann man in drei Gruppen sondern: Prototoxin, Deuterotoxin und Tritotoxin.

Das Prototoxin macht nur den 13. Theil unseres Giftes aus und ist der Träger der Hälfte der gesammten Lösungsfähigkeit. Ebenso wie das Prototoxin des Diphtheriegiftes unterliegt auch dieses sehr leicht der Abschwächung und wird zum Prototoxoid umgebildet oder in anderen Worten: es vermindert seine Giftigkeit und behält seine Bindungsfähigkeit unverändert bei.

Dem Deuterotoxin, das den 9. Theil unseres Giftes bildet, kommen etwa $^2/_5$ der totalen Giftwirkung zu; mit dem Deuterotoxin des Diphtheriegiftes theilt es die verhältnissmässige Resistenz gegenüber äusseren Einwirkungen.

Das Tritotoxin endlich, das etwa $^1/_4$ des Giftes bildet, ist von sehr geringer Wirkungsfähigkeit, die etwa den 10. Theil der Totalwirkung des Giftes darstellt. Während das Proto- und Deuterotoxin sowohl bei höherer als auch bei niedriger Temperatur wirkt, war das Tritotoxin ganz ausser Stande, bei Temperaturen unter 10° in Wirksamkeit zu treten. Besonders darauf gerichtete Versuche zeigten, dass das Tritotoxin nicht allein in geringerem Maasse als die beiden anderen Toxine von den rothen Blutkörperchen gebunden wird, sondern namentlich, dass deren toxophore Gruppe von viel schwächerer Wirkung war, als die des Proto- und Deuterotoxins.

Etwa die zweite Hälfte des Giftes besitzt eine überaus geringe Giftigkeit. Sein Verhalten erinnert an das des frischen Diphtheriegiftes, wo man auch in der einen Hälfte des Giftes Componenten von principiell verschiedener Art trifft. Wir wählen deshalb auch für diesen Bestandtheil des Tetanolysins die Bezeichnung Toxon.

Als wichtiges Resultat unserer Untersuchungen ergiebt sich, dass wir beim Tetanolysin ebenso wie beim Diphtheriegift das Vorhandensein zweier verschiedener Gruppen annehmen müssen, eine haptophore (antitoxinbindende) und eine toxophore (Träger der hämolytischen Fähigkeit). Von diesen ist die erstere relativ stabil, während die letztere sehr leicht zerstört oder modificirt wird, ein Vorgang, der in der „Toxoidbildung“ seinen Ausdruck findet.

Aller Wahrscheinlichkeit nach kommt dem Tetanospasmin ein ähnliches Neutralisationsbild zu, wie dem Tetanolysin. Nach Versuchen, die Dr. J. Morgenroth im Institut ausgeführt hat, liess sich sagen, dass



in dem lege artis entworfenen „Giftspectrum" Tritotoxoidzone und ein ausgedehntes Toxongebiet sicher enthalten sind. Einer genauen Analyse des Tetanospasmins stellen sich grosse Schwierigkeiten entgegen, indem die unerlässlich sichere Basis, die tödtliche Dose, nicht mit der nöthigen Genauigkeit zu bestimmen ist.

Man sieht, wie viel günstiger die Verhältnisse bei den hier beschriebenen Reagensglasversuchen liegen. Man ist jederzeit in der Lage, beliebig viele Versuche gleichzeitig auszuführen und alle Experimente auf Controlversuche zu beziehen, die unter ganz gleichen Bedingungen und mit einem Versuchsobjecte von jeweils absolut gleichartiger Empfindlichkeit ausgeführt sind. Besonders bei Giften labilster Art, wie das Tetanolysin, bietet nur der Reagensglasversuch volle Gewähr, dass nicht uncontrolirbare Abschwächungen und Veränderungen des Giftes die Versuchsresultate trüben.

Auch das scheinbar so einfache Object dieses Reagensglasversuches erscheint bei genauerer Betrachtung nicht ohne Interesse und complicirter, als man ursprünglich erwartete. Muss man doch nach aller Wahrscheinlichkeit annehmen, dass jedes Blutkörperchen eine ihm eigenthümliche Empfindlichkeit dem Tetanolysin gegenüber hat, eine Eigenschaft, die demselben nicht etwa in ganz gleicher Weise anderen blutlösenden Giften gegenüber zukommt. Man kann nicht von einem gewissen Empfindlichkeitsgrad des Blutes als Ganzem überhaupt sprechen, sondern man hat stets ein Gemenge von scheinbar gleichartigen, thatsächlich aber auf verschiedene Eingriffe recht verschieden reagirenden Elementen vor sich. Wenn schon ein so einfaches Versuchsobject, wie eine Aufschwemmung von rothen Blutkörperchen in physiologischer Kochsalzlösung, sich im Grunde als recht complicirt erweist, so lässt dies einen Schluss zu, unter wie complicirten Bedingungen sich die Wirkungen eines Giftes im Thierkörper mit seinen mannigfaltigen Zellcomplexen abspielen.



[Aus dem Kgl. Pr. Institut für Serumforschung und Serumprüfung.]
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. P. Ehrlich.)

Ueber Heilversuche im Reagensglas.

Von

Thorvald Madsen.

In seiner Abhandlung: „Ueber das Antitoxin des Tetanus“[1] hat Dönitz gezeigt, dass man mit aller Wahrscheinlichkeit annehmen muss, dass das Tetanospasmin von den Nervenzellen gebunden wird, schon sehr kurze Zeit, nachdem es in den Kreislauf eingeführt ist. Zugleich wies er nach, dass es innerhalb gewisser Grenzen möglich sei, das an die Zelle gebundene Toxin durch Antitoxin derselbe wieder zu entreissen. Ganz ähnliche Beobachtungen hat er später für das Diphtheriegift gemacht.[2]

Diese Anschauungen scheinen indessen nicht allgemein acceptirt zu sein, und es ist selbstverständlich nicht möglich, einen directen Beweis hierfür zu erbringen, da man ja nicht im Stande ist, an einer isolirten lebenden Nervenzelle zu experimentiren.

Es erschien daher wünschenswerth, dieses Heilproblem unter der denkbar einfachsten Form zu untersuchen, d. h. im Reagensglase an isolirten lebenden Zellen. Hierzu sind die rothen Blutkörperchen vorzüglich geeignet wegen ihrer Fähigkeit — getrennt vom Organismus — ihr Leben in einer physiologischen Kochsalzlösung fortzusetzen, von welcher sie jeder Zeit mit Leichtigkeit isolirt werden können.

Wie früher erwähnt,[3] besitzen wir in dem Tetanolysin einen Körper, der eine toxische Wirkung gegenüber den rothen Blutkörperchen besitzt.

---

[1] *Deutsche med. Wochenschrift.* 1897. Nr. 27.

[2] Ueber die Grenzen der Wirksamkeit des Diphtherieheilserums. *Arch. intern. de pharmacodynamie.* Vol. V.

[3] Ueber Tetanolysin. *Diese Zeitschrift.* Bd. XXXII.



Diese binden sehr schnell das Gift, dessen Einwirkung sie nach und nach in immer höherem Grade unterliegen. Den Schluss dieses Processes bildet der Tod des Blutkörperchens, was sich dadurch zeigt, dass es sich auflöst und sein Hämoglobin an die umgebende Flüssigkeit abgiebt.

Diese Affection der rothen Blutkörperchen zeigt eine Analogie mit dem Processe, der sich bei der Vergiftung des lebenden Organismus abspielt. Auch hier wird erst das Gift von den Zellen gebunden, die dann nach und nach erkranken unter der fortgesetzten Einwirkung desselben. Solche Reagensglasversuche können daher eine Richtschnur zur Beurtheilung der Verhältnisse im lebenden Organismus abgeben.

Die Aufgabe war also, zu untersuchen, ob es möglich wäre, durch Antilysin das an die rothen Blutkörperchen schon gebundene Tetanolysin zu extrahiren.

Durch Wahl einer passenden Giftmenge und der geeigneten Temperatur ist man im Stande, das Intervall in weiten Grenzen zu variiren, das zwischen dem Giftzusatz und der toxischen Wirkung (Auflösung der Blutkörperchen) liegt. Der Vortheil der Versuchsanordnung besteht also darin, dass man in jedem beliebigen Momente im Stande ist:

1. mit Sicherheit zu bestimmen, ob überhaupt und in welcher Stärke eine toxische Wirkung eingetreten ist, und

2. genau anzugeben, wie viel Gift in demselben Zeitpunkte an die rothen Blutkörperchen gebunden ist, d. h. zu analysiren, worin eigentlich im gegebenen Augenblicke die Wirkung des Antitoxinzusatzes besteht.

Jede einzelne Versuchsreihe umfasst eine Reihe von Einzelversuchen, die einen Einblick darüber geben sollen, in wie fern und in wie weit zeitliche Variationen das zur Neutralisirung erforderliche Antitoxinquantum beeinflussen. Die Experimente selbst wurden in folgender Weise angestellt:[1]

Zunächst wurde eine Giftmenge festgestellt, die bei einer Temperatur von 13° in 10 ccm des 5procent. Kaninchenblutgemisches eine starke Lösung hervorrief, entsprechend ungefähr $^1/_{50}$ bis $^1/_{60}$. Diese Menge betrug 0·5 ccm einer $^1/_{10}$procent. Giftlösung. Alle folgenden Versuche sind mit dieser Giftmenge und bei dieser Temperatur vorgenommen, wodurch ein zu diesen Untersuchungen sehr zweckmässiges Intervall zwischen Giftzusatz und Auflösung der rothen Blutkörperchen erreicht wurde.

Es wurde nun zunächst die Antitoxinmenge bestimmt, die nothwendig war, um die Lösung zu verhindern, wenn zu einer Reihe von Blutproben zuerst Antitoxin und dann Gift zugefügt wurde (Analogon der

[1] Das verwendete Gift, das Antitoxin, die Blutgemische und die ganze Versuchsanordnung waren die gleichen wie in der vorigen Abhandlung.

Tabelle I.

10 ccm 5 procent. Kaninchenblut. 0·5 ccm $^1/_{10}$ procent. Tetanolysinlösung.
Temperatur 13°.

<table>
<tr><th colspan="2">Zugesetzte Antitoxinlösung</th><th colspan="6">Das Antitoxin wurde folgende Zeit nach dem Giftzusatz zugefügt</th></tr>
<tr><th>Concentration</th><th>Menge in ccm</th><th>unmittelbar vor</th><th>5 Min.</th><th>15 Min.</th><th>30 Min.</th><th>60 Min.</th><th>120 M.</th></tr>
<tr><td rowspan="15">$^1/_{10}$ Proc.</td><td>2·0</td><td rowspan="13">farblos</td><td rowspan="10">farblos</td><td rowspan="7">farblos</td><td rowspan="5">schwach roth-gelbe Färbung wie Controlcentrifugat a</td><td rowspan="5">$^1/_{200}$ wie Contr.-centrifugat a</td><td rowspan="5">$^1/_{70}$ wie Contr.-centrifugat a</td></tr>
<tr><td>1·7</td></tr>
<tr><td>1·3</td></tr>
<tr><td>1·0</td></tr>
<tr><td>0·8</td></tr>
<tr><td>0·7</td><td rowspan="14"></td><td rowspan="32"></td><td rowspan="32"></td></tr>
<tr><td>0·6</td></tr>
<tr><td>0·5</td><td rowspan="9">nach und nach in eine schwach roth-gelbe Färbung übergehend</td></tr>
<tr><td>0·4</td></tr>
<tr><td>0·35</td></tr>
<tr><td>0·3</td><td rowspan="7">nach und nach in eine schwach roth-gelbe Färbung übergehend</td></tr>
<tr><td>0·25</td></tr>
<tr><td>0·2</td></tr>
<tr><td>0·17</td><td rowspan="8">nach und nach in eine schwach roth-gelbe Färbung übergehend</td></tr>
<tr><td>0·13</td></tr>
<tr><td rowspan="12">$^1/_{100}$ „</td><td>1·0</td></tr>
<tr><td>0·8</td><td rowspan="6"></td></tr>
<tr><td>0·7</td><td rowspan="7"></td></tr>
<tr><td>0·6</td></tr>
<tr><td>0·5</td><td>$^1/_{120}$</td></tr>
<tr><td>0·4</td><td rowspan="5"></td></tr>
<tr><td>0·35</td><td rowspan="6"></td></tr>
<tr><td>0·3</td><td>$^1/_{120}$</td></tr>
<tr><td>0·25</td><td rowspan="4"></td></tr>
<tr><td>0·2</td><td>$^1/_{120}$</td></tr>
<tr><td>0·17</td><td rowspan="4"></td><td>$^1/_{60}$</td></tr>
<tr><td>0·13</td><td rowspan="11"></td></tr>
<tr><td rowspan="10">$^1/_{1000}$ „</td><td>1·0</td><td>$^1/_{120}$</td><td>$^1/_{60}$</td></tr>
<tr><td>0·8</td><td rowspan="6"></td><td rowspan="9"></td></tr>
<tr><td>0·7</td><td>$^1/_{60}$</td></tr>
<tr><td>0·6</td><td rowspan="7"></td></tr>
<tr><td>0·5</td></tr>
<tr><td>0·4</td></tr>
<tr><td>0·35</td></tr>
<tr><td>0·3</td><td>$^1/_{60}$</td></tr>
<tr><td>0·25</td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>0·2</td></tr>
</table>

Immunisirung bei Thierversuch). Aus Gründen, die aus der vorhergehenden Mittheilung ersichtlich sind, wurde jedes Mal — in diesen und den folgenden Versuchsreihen — bestimmt:

1. die vollkommen neutralisirende Antitoxindosis (Nuance farblos),
2. die etwa die Hälfte der rothen Blutkörperchen schützende Antitoxindosis (Nuance $^1/_{120}$),
3. die vollkommen unwirksame Dosis (Nuance $^1/_{60}$).

Hieran schlossen sich dann sogleich die Versuche, bei denen das Serum erst nachträglich zugefügt wurde, so dass nun eine Extraction des schon gebundenen Tetanolysin stattfindet (Analogon der Heilversuche). Es wurde also eine grosse Reihe von Röhrchen mit Blut und Gift beschickt und dann nach 5, 15, 30, 60 und 120 Minuten je eine Serie mit wechselnden Antitoxinmengen angestellt.

Vorstehende Tabelle I giebt die Uebersicht über einen solchen Versuch.

Einen Einblick über die unter diesen Verhältnissen vor sich gehenden Processe kann man aber nur erhalten, wenn gleichzeitig mit diesen Versuchen folgende Ergänzungsversuche angestellt werden:

a) Die Bestimmung derjenigen Menge von Blutkörperchen, welche bei den Extractionsversuchen schon vor dem Zusatz des Antitoxin in Lösung gerathen waren. Es wird hierzu je ein Röhrchen, in welchem das Gift eine bestimmte Zeit auf das Blut eingewirkt hatte, centrifugirt, und dann in der gewonnenen klaren Flüssigkeit der Gehalt von Hämoglobin colorimetrisch bestimmt (Controlcentrifugat *a* der Tabelle).

b) Die Bestimmung derjenigen Giftmenge, welche zu einem bestimmten Zeitpunkt von den rothen Blutkörperchen gebunden war. Zu diesem Zweck wurde das bei dem Versuch *a* gewonnene Blutkörperchensediment zwei Mal mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen, um mit Sicherheit die letzten Spuren von Gift zu entfernen, die in der Zwischenflüssigkeit noch vorhanden waren.[1]

Es wurden dann die Sedimente mit Kochsalzlösung zu den früheren Volumen gebracht und diese Mischung dann gemeinsam mit den mit Antitoxin versetzten Röhrchen über Nacht bei 13° stehen gelassen. Die Farbennuancen, die dann auftraten, bildeten einen Ausdruck für die Giftmenge, die an die rothen Blutkörperchen in dem betreffenden Zeitintervall gebunden war.

Folgende kleine Uebersicht (Tab. II) giebt das Verhalten von *a* und *b*.

[1] Dass das Gift thatsächlich vollständig entfernt war, wurde constatirt, indem die letzte Waschflüssigkeit wieder mit Blutkörperchen zu 5 Proc. versetzt und dann auf ihre Lösungsfähigkeit bei 37° geprüft wurde.



Tabelle II.

	a	b
5 Min.	0	$^1/_{120}$
15 „	0	$^1/_{70}$
30 „	ganz schwach roth-gelbe Farbe	$^1/_{60}$
60 „	$^1/_{200}$	$^1/_{60}$
120 „	$^1/_{70}$	$^1/_{60}$

Ein Controlglas mit Gift allein zeigte nach 24 Stunden eine Auflösung = $^1/_{60}$.

Man ersieht aus den Controlversuchen, dass nach Verlauf von 5 Minuten noch keine Lösung eingetreten war, während an die rothen Blutkörperchen schon so viel Gift gebunden war, dass die endliche Lösung der Controle $^1/_{120}$ betrug. Nach 15 Minuten war gleichfalls noch keine Lösung eingetreten, jedoch eine Giftmenge gebunden, die einer Lösungsnuance $^1/_{70}$ entsprach. Nach 30 Minuten sehen wir die ersten Spuren der toxischen Wirkung, indem die Flüssigkeit nach dem Centrifugiren eine ganz schwache rothgelbe Färbung hatte.

An die rothen Blutkörperchen war zu diesem Zeitpunkte ungefähr alles Gift gebunden, das überhaupt zur Bindung gelangte ($^1/_{60}$). Von diesem Zeitpunkte ab nahm die Lösung der Controlproben zu, so dass sie nach 1 Stunde $^1/_{200}$, nach 2 Stunden $^1/_{70}$ erreicht hatte. Von da ab war eine genaue Bestimmung der gebundenen Giftmenge nicht mehr möglich, denn ein immer beträchtlicher Theil der rothen Blutkörperchen war schon vor dem Centrifugiren gelöst, so dass der ausgewaschene Rest stets eine geringere Farbennuance ergeben musste, als der thatsächlich gebundenen Giftmenge entsprach.

Vergleicht man diese Daten mit den in Tabelle I niedergelegten Experimenten, so ist ersichtlich, dass es binnen den ersten 15 Minuten, so lange keine Lösung eingetreten war, möglich ist, durch Antitoxin jede toxische Wirkung zu verhindern; dies geschah, trotzdem, wie die Controlversuche zeigten, bedeutende Mengen Tetanolysin schon an die rothen Blutkörperchen gebunden waren. Aber auch nachdem die Lösung nach 30 Minuten angefangen und selbst wenn sie 1 bis 2 Stunden nach dem Giftzusatz weit fortgeschritten war, war man durch hinlänglich grosse Antitoxinmengen im Stande, der weiteren Lösung Einhalt zu thun, so dass die definitive, 24 Stunden später wahrgenommene Farbennuance nicht stärker als die im Controlglase gefundene wurde.

Man sieht, dass zum Aufheben aller toxischen Wirkung — die Flüssigkeit „farblos“ zu halten — eine immer steigende Menge Antitoxin



nothwendig ist, je längere Zeit nach der Vergiftung verflossen ist. Zu ganz ähnlichen Resultaten gelangt man, wenn man nicht die vollständige Aufhebung der Wirkung, sondern nur eine partielle Wirkung zum Vergleich stellt. Als Maass sind die Farbennuancen $^1/_{120}$ oder $^1/_{60}$ gewählt, indem bestimmt wurde, wie viel Antitoxin nothwendig war, dass die Auflösung der rothen Blutkörperchen nicht weiter als zu $^1/_{120}$ bezw. $^1/_{60}$ ging.

Folgende Tabelle giebt die so erhaltenen Resultate:

Resumé der Tabelle I.

Um folgende Farbennuancen zu erreichen, waren nach angegebenen Zeiten folgende Mengen Antitoxinlösung nothwendig:

	$^1/_{120}$	$^1/_{60}$
Sofort	0·1 ccm $^1/_{100}$ Procent	0·3 ccm $^1/_{1000}$ Procent
5 Min.	0·2 „ „ „	0·7 „ „ „
15 „	0·3 „ „ „	1·0 „ „ „
30 „	0·5 „ „ „	1·3 „ „ „

Wie hieraus hervorgeht, ist es nöthig, um dieselbe Wirkung (dieselbe Farbennuance) hervorzubringen, nach 5 Minuten ungefähr das Doppelte, nach 15 Minuten das Dreifache und nach 30 Minuten ungefähr das Fünffache derjenigen Antitoxinmenge, welche sofort zur Erzielung des gleichen Effectes nothwendig war, zuzufügen. Nach 30 Minuten erlaubt die mit der schon vor Zufügung des Antitoxins beginnende Lösung stärker werdende Färbung der Flüssigkeit keine genaue Messung mehr. Ganz analoge Verhältnisse sind von Hrn. Geheimrath Prof. Dönitz bei Heilversuchen (Diphtherie, Tetanus) constatirt worden. Dönitz erklärte den höheren Antitoxinbedarf bei längerer Dauer der Vergiftung durch die Zunahme der Avidität der (toxophilen) Seitenketten.

Obgleich der angeführte Versuch mit der grössten Wahrscheinlichkeit zeigte, dass es möglich war, das an die lebende Zelle gebundene Tetanolysin unschädlich zu machen, schien es wünschenswerth, den Versuch noch in einer anderen ganz einwandsfreien und reinen Modification auszuführen. Es wurde hierzu folgendermassen verfahren:

In einer Reihe Centrifugengläschen mit 10 ccm 5procent. Kaninchenblut wurde gleichzeitig obengenannte Giftmenge abgemessen. Respect. 5, 15, 30, 60 und 120 Minuten später wurden die Blutkörperchen abcentrifugirt, 2 Mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und wieder in 10 ccm dieser Flüssigkeit aufgeschwemmt. Ein Röhrchen von jeder Serie wurde wie früher als Controle benutzt; zu den übrigen Gläsern wurden verschiedene Mengen Antitoxin gefügt. Die am nächsten Tage

vorgenommene Vergleichung der Farbennuancen gab genau dasselbe Resultat wie im vorigen Versuche: So lange keine Färbung der Flüssigkeit (Centrifugat *a*) — Tod der rothen Blutkörperchen — vorhanden war, konnte man durch Antitoxin jede Spur von Lösung verhindern, selbst wenn diese bedeutende Mengen von Tetanolysin enthielt, wie aus der Lösung des nur mit Sediment (ohne Antitoxin) beschickten Röhrchens hervorging.

Diese Versuche, die in verschiedener Weise variirt wurden, liefern den directen Beweis, dass es möglich ist, durch Antitoxin das schon an die rothen Blutkörperchen gebundene Tetanolysin diesen zu entreissen und unschädlich zu machen. Dies ist nicht allein möglich, bevor die toxische Wirkung eingetreten ist, sondern man kann in jeder Phase der Lösung das Weiterschreiten des Processes verhindern, mit anderen Worten: so lange ein tetanolysinvergiftetes rothes Blutkörperchen lebend (nicht gelöst) ist, ist eine vollständige „Heilung“ durch Antitoxin noch möglich.

Hrn. Geh. Med.-Rath Prof. Dr. P. Ehrlich, der mir bei diesen Arbeiten in der freundlichsten Weise mit Rath und That beigestanden hat, möchte ich meinen besten Dank ausdrücken.



[Aus dem hygienischen Institut der Universität zu Halle a/S.]
(Director: Prof. C. Fraenkel.)

Ueber das Wachsthum der Tuberkelbacillen auf kartoffelhaltigen Nährböden.

Von

Dr. **Egon Tomasczewski,**
Assistenten an der med. Universitätspoliklinik zu Halle a/S.

Seit der grundlegenden Koch'schen Veröffentlichung haben sich die weiteren bakteriologischen Arbeiten über den Tuberkelbacillus in den auch sonst üblichen Bahnen bewegt. Die feineren morphologischen Erscheinungsformen, die Wachsthumsverhältnisse auf den verschiedenartigsten Nährböden, die Bedeutung der Zahl der Bacillen und des Alters der Cultur für den Verlauf der Infection, die Fragen der natürlichen und der erworbenen Immunität, die modernen Immunisirungsmethoden, alle diese Dinge sind auch für unseren Bacillus in mehr oder minder weitem Umfange in Angriff genommen worden. Freilich hat der Erfolg nicht immer der aufgewendeten Mühe entsprochen, und als besonderes Hinderniss für die genauere Erforschung der feineren Beziehungen zwischen dem Krankheitserreger und dem thierischen Körper ist von zahlreichen Untersuchern namentlich das eigenthümliche Verhalten des Tuberkelbacillus in seinen künstlichen Culturen hervorgehoben worden. So stösst schon die Herstellung einer gleichmässigen Aufschwemmung der Stäbchen auf grosse Schwierigkeiten, die selbst durch grobe mechanische Eingriffe kaum überwunden werden können. So lässt sich die Menge der im einzelnen Falle übertragenen Bakterien nicht wie sonst mit Hülfe der bequemen und sicheren Plattenmethode ermitteln, und auch die Zählung der Keime im gefärbten Deckglaspräparat versagt, weil todte und lebende Stäbchen dem Farbstoff in der nämlichen Weise zugänglich sind. Aus



eben diesem Grunde ist sogar ein so umständliches und subtiles Verfahren wie das neuerlich von Vagedes benutzte, dre sich abgewogener und dann fein zerriebener Quantitäten rein gezüchteter Tuberkelbacillen bediente, noch nicht ganz frei von Schwächen und liefert nur dann wenigstens vergleichbare Ergebnisse, wenn man, wie der genannte Forscher allerdings gethan, stets ganz dieselben Nährböden verwendet und die Bakterien auch unter sonst völlig übereinstimmenden Verhältnissen zur Entwickelung bringt. Für die weiteren Aufgaben, die mit der Dosirung des Infectionsstoffes, mit der Prüfung der Virulenz u. s. w. in Zusammenhang stehen, ist eben deshalb auch die Frage der Züchtung der Tuberkelbacillen von der grössten Bedeutung, und im Hinblick auf diese Sachlage habe ich daher einer Aufforderung des Hrn. Professor C. Fraenkel gern entsprochen, den Einfluss wechselnder Nährböden auf das Wachsthum der Stäbchen zum Gegenstand einer erneuten eingehenden Untersuchung zu machen.

Vergegenwärtigen wir uns zunächst mit kurzen Worten die Resultate der bisher auf diesem Gebiete ausgeführten Arbeiten:

Koch war die Isolirung der Tuberkelbacillen nach verschiedenen Misserfolgen bekanntlich auf Rinderserum gelungen, das bei 58° sterilisirt und bei 65° erstarrt war; bei Uebertragung einer schon entwickelten Reincultur auf Agar-Agar und Fleischpeptonbouillon hatte er nur ein geringes Wachsthum beobachtet, auf Kartoffeln dagegen jede Vermehrung vermisst. Die Anschauung, dass der Erreger der Tuberculose für sein Gedeihen auf künstlichen Nährböden an die Beschaffenheit der letzteren besonders hohe Ansprüche stelle, schien dadurch genügend gerechtfertigt und erlitt auch noch keine wesentliche Erschütterung, als Roux und Nocard im Jahre 1886 mittheilten, dass ein Zusatz von 6 bis 8 Procent Glycerin zu Blutserum und Agar-Agar das Wachsthum der Tuberkelbacillen auf diesen Nährböden in ganz erheblichem Maasse fördere und das letztgenannte Substrat seiner früheren Mängel völlig entkleide. Dagegen wurde die Sachlage schon verändert durch eine Arbeit von Pawlowski aus dem Jahre 1888. Pawlowski war es geglückt, die Tuberkelbacillen auch auf Kartoffeln zu cultiviren. Das von ihm angewendete Verfahren war das folgende: In gewöhnlicher Weise hergestellte Reagensglaskartoffeln wurden geimpft, die Röhrchen dann zugeschmolzen und in einem Brütofen bei 39° C. gehalten. Zwölf Tage nach der Aussaat machte sich die Entwickelung der übertragenen Bacillen dem blossen Auge schon in Form grauweisser, etwas trocken aussehender Fleckchen bemerkbar, und nach 3 bis 4 Wochen war die Cultur auf der Höhe ihrer Entwickelung angelangt. Wurde die Oberfläche der Kartoffeln vor der Impfung mit einer 5 procentigen Glycerinlösung bestrichen, so gediehen die Rasen



etwas rascher. Den wesentlichen Grund für den positiven Ausfall seiner Versuche gegenüber den früheren Misserfolgen anderer Forscher erblickte Pawlowski in zwei Umständen, einmal in dem durch das Zuschmelzen bedingten Luftabschluss und ferner in der damit zugleich gewährleisteten Verhütung einer auch nur geringfügigen Austrocknung der Kartoffeloberfläche. Was den ersten Punkt anlangt, so zeigte Sander in seiner 1889 erschienenen Arbeit „über das Wachsthum der Tuberkelbacillen auf pflanzlichen Nährböden," dass der Luftabschluss im Gegentheil die Entwickelung der Tuberkelbacillen auf Kartoffeln behindere. Den günstigen Einfluss reichlicher Luftzufuhr hatte in der That schon Koch hervorgehoben und neuerdings ist diese Frage auch von Obici auf Grund besonderer Ermittelungen ganz in dem gleichen Sinne beantwortet worden. Im Uebrigen konnte Sander aber die Angaben Pawlowski's bestätigen und dahin erweitern, dass die Tuberkelbacillen auch auf Kartoffelbrühen ein gutes Wachsthum zeigten. Letztere wurden folgendermassen bereitet: Zunächst wurden die Kartoffeln geschält, fein zerrieben und mit der doppelten Menge Wasser etwa 12 Stunden in der Kälte stehen gelassen; dann wurde abgegossen, die erhaltene Flüssigkeit bis zur völligen Klärung gekocht und nun filtrirt. Von dem schwach sauren Filtrat wurde die Hälfte bis zur schwachen Alkalescenz mit Sodalösung neutralisirt und von den beiden so gewonnenen Flüssigkeiten, der sauren wie der neutralen, wiederum die eine Hälfte mit 5 Procent Glycerin versetzt. Auf diesen vier verschiedenen Brühen gediehen die Tuberkelbacillen, auf den mit Glycerin versetzten besser, als auf den übrigen, und was besonders hervorzuheben ist, auf den sauren mindestens ebenso gut, wie auf den alkalischen. De Schweinitz hat letztere Beobachtung bestätigen können und weiter mit Hülfe genauer Titrationen gezeigt, dass mit dem Wachsthum der Tuberkelbacillen überhaupt stets eine Säureproduction verbunden ist, und zwar bei den sauren Ausgangsculturen eine stärkere als bei den neutralen.

Eine chemische Prüfung der Sander'schen Kartoffelbrühe ergab

als Rückstand bei 100° getrocknet .	0·364	Procent,
„ Asche	0·125	„
„ Zucker	0.100	„
„ Säure auf Schwefelsäure berechnet	0·029	„

Stärke und Eiweiss waren nicht nachzuweisen. Jedenfalls war der Nährstoffgehalt dieser Kartoffelbrühe im Vergleich mit dem der bis dahin benutzten Substrate ein sehr geringfügiger.

Im Anschluss an die Sander'sche Arbeit veröffentlichte dann 1896 Lubinski Untersuchungen über das Verhalten der Tuberkelbacillen auf

Nährmedien, die aus einem Gemisch von Glycerinagar bezw. Glycerinbouillon und der eben besprochenen Kartoffelbrühe bestanden. Die Entwickelung der Tuberkelbacillen auf diesen zusammengesetzten Nährböden begann früher und war auch weiterhin üppiger als auf Glycerinagar und Glycerinbouillon.

Lehrte uns schon das Wachsthum der Tuberkelbacillen auf der einfachen Kartoffelbrühe zur Genüge, dass man diese Mikroorganismen gewiss nicht mehr als besonders anspruchsvoll bezeichnen darf, so wurde dies durch die Forschungen der nächsten Jahre doch noch in geradezu überraschendem Maasse bestätigt. Die Nährböden, die hierbei zur Anwendung gelangten, unterschieden sich von den früher benutzten namentlich insofern, als sie nicht aus natürlichen Substanzen von thierischer oder pflanzlicher Herkunft und meist unbekannter und wechselnder Zusammensetzung aufgebaut waren, sondern ausschliesslich oder vorzugsweise bestimmte chemische Verbindungen von fester und genau ermittelter Beschaffenheit, an Stelle der Eiweiss- und Leimstoffe also besonders deren Spaltungsproducte, wie das Asparagin, das Leucin und das Tyrosin, enthielten. Nachdem schon vor langer Zeit Nägeli und Pasteur diesen Weg beschritten, war dann Uschinsky im Jahre 1893 wieder zu denselben zurückgekehrt und hatte in solchen Flüssigkeiten eine grosse Anzahl verschiedener Mikroorganismen zur Entwickelung bringen können. Auf den Tuberkelbacillus dehnte das gleiche Verfahren zuerst Kühne aus und benutzte anfänglich eine Lösung, die in 100 ccm enthielt:

4·0 grm	Glycerin	0·2 grm	Asparagin
0·5 „	NaCl	0.3 „	schleimsaures Ammonium
0·1 „	Tyrosin	0·05 „	Taurin.
0·4 „	Leucin		

1·2 grm Aschenersatz, d. h. eine Mischung von 16·6 Chlornatrium, 3·5 grm krystallinischem Magnesiumsulfat, 1·5 grm gebranntem Gyps, 2.5 grm gebrannter Magnesia, 62·13 grm gebrannter Pottasche, 7·35 grm Soda, 6·2 grm Ferrum reductum, 5·0 grm Phosphorsäure von 1·3 spez. Gewicht, 50 bis 60 grm Milchsäure von 1·2 spec. Gewicht, aufgekocht mit 600 ccm Wasser. Diese Mischung enthielt die anorganischen Bestandtheile des Liebig'schen Fleischextractes in annähernd gleichen Mengenverhältnissen. Im Verlauf seiner Untersuchungen vereinfachte Kühne dann dieses Substrat, indem er zuerst das Taurin, später auch das Leucin und Tyrosin und endlich auch das schleimsaure Ammon in Wegfall brachte. Auf allen diesen Gemischen entwickelten sich die Tuberkelbacillen mit grosser Ueppigkeit, und erst bei weiterer Schmälerung der Kost begann das Wachsthum auszubleiben. Immer aber zeigte sich das Gly-



cerin als ganz unentbehrlich für den Erfolg; denn sobald dasselbe fehlte, versagte auch alsbald die Entwickelung. Dass indess auch mit diesen Combinationen die untere Grenze der Ernährungsbedingungen für den Tuberkelbacillus noch nicht erreicht sei, ging aus der im gleichen Jahre erfolgten Veröffentlichung von Proskauer und Beck hervor. In Vervollständigung und weiterer Fortführung der Kühne'schen Versuche fanden die genannten Forscher, dass das in der ursprünglichen Kühne'schen Lösung enthaltene Taurin nicht nur unnöthig, sondern sogar schädlich sei und dass unter den übrigen organischen Verbindungen dem Asparagin, namentlich aber dem Leucin eine besondere Wichtigkeit zukomme. Das letztere liess sich auch durch das Alanin und das Glycocoll ersetzen und auf 0·2 bis 0·4 procent. Lösungen aller dieser Stoffe mit 4 Procent Glycerin, 0·2 Chlornatrium und dem Kühne'schen Aschenersatz ein reichliches Wachsthum der Tuberkelbacillen erzielen. Weitere ausserordentlich eingehende und sorgfältige Ermittelungen betrafen dann die Prüfung der einzelnen Mineralsalze auf ihre etwaige Entbehrlichkeit; es zeigte sich, dass in der That die Mehrzahl der bisher benutzten anorganischen Verbindungen überflüssig war, dass sogar das Kochsalz fortgelassen werden konnte, ohne die Nährfähigkeit der Flüssigkeit zu beeinträchtigen und dass die Anwesenheit eines Alkaliphosphates, eines Magnesiumsalzes und eines Sulfates bereits genügt, um die Entwickelung der Tuberkelbacillen zu ermöglichen. Erhöht wird die Brauchbarkeit aller derartigen Lösungen durch den Zusatz eines Kohlehydrates, wie Dextrin, Mannose, Rohrzucker u. s. w. oder eines mehratomigen Alkoholes wie Dulcit, Mannit u. s. f., und zwar in so ausgesprochenem Maasse, dass schliesslich sogar die stickstoffhaltigen organischen Verbindungen in Fortfall kommen und durch Salmiak oder Ammoniumsulfat ersetzt werden konnten. Schliesslich dürfen an die Stelle der Kohlehydrate bezw. der mehratomigen Alkohole unmittelbar die Weinsäure, Citronensäure, Milchsäure bezw. deren Salze treten. Endlich haben Proskauer und Beck selbst auf einem Substrat noch eine, wenn auch verzögerte Vermehrung der Tuberkelbacillen erhalten, das nur aus Glycerin 1.5, Ammoniumsulfat 0·35, Magnesiumsulfat 0·25 und primärem Kaliumphosphat 0·15 Procent bestand. Eine weitere Herabsetzung der Wachsthumsbedingungen für die Tuberkelbacillen war nicht wohl zu erwarten und kaum möglich; immerhin ist es bemerkenswerth, dass es in gleichem Jahre C. Fraenkel gelang, auf einem Nährboden noch Entwickelung zu erzielen, der der schwefelhaltigen Verbindung völlig ermangelte. Für alle diese einfachen Substrate erwies sich, wie schon für die Kühne'schen bemerkt, nur das Glycerin als durchaus unentbehrlich.

Ausserhalb des Rahmens der bisher erwähnten Arbeiten und auch auf nur zweifelhafter Grundlage stehen die Versuche von H. Martin und G. Marpmann. Der Erstere stellte sich Nährbouillon bezw. Nähragar aus dem Fleisch verschiedener Thiere unter Zusatz von 6 Procent Glycerin her. Es zeigte sich nun, dass das Wachsthum der Tuberkelbacillen je nach der verwendeten Thierart grosse Abweichungen aufwies. Obenan stand an Nährwerth das Heringsfleisch; diesem folgten der Reihe nach das Fleisch der Austern, Muscheln, Affen, Pferden, Kälber, Kaninchen, Hühner, Tauben, Gänse, Hunde, Katzen und Ratten. Ausserdem empfiehlt Martin als ein allgemeines, das Tuberkelbacillenwachsthum förderndes Mittel die Verwendung von Mineralwässern, namentlich das Wasser von Enghien und Mont-Dor bei der Bereitung der Substrate. Marpmann behauptet die Bedeutung des glycerinphosphorsauren Kalkes als Zusatz zum Agar-Agar und will ein besonders üppiges Wachsthum auf Lecithinnährböden beobachtet haben.

Damit wäre die Reihe der für den Tuberkelbacillus bisher benutzten Nährböden im Grossen und Ganzen erschöpft. Als wichtigstes Ergebniss aus allen diesen Untersuchungen aber kann wohl die schon vorhin vermerkte Thatsache bezeichnet werden, dass der Tuberkelbacillus auch auf sehr einfachen Substraten noch ohne Schwierigkeiten zu gedeihen vermag und die beobachtete Entwickelung, weder was Schnelligkeit noch was Ueppigkeit angeht, überhaupt deutliche Unterschiede zwischen den reichsten und den an Nährstoffen ärmsten Medien erkennen lässt. Eine Ausnahme von dieser Regel will nur Sander festgestellt haben, der auf festen und flüssigen, glycerinhaltigen und glycerinfreien, alkalisch und sauer reagirenden Kartoffelnährböden stets eine ungemein frühe und auch in der Folge sehr starke Vermehrung erreicht zu haben angiebt. Es sei mir gestattet, den wichtigsten unter den hierauf bezüglichen Schlusssätzen aus der genannten Arbeit hervorzuheben: „Das Wachsthum auf den Kartoffelnährböden ist im Allgemeinen üppiger und geht schneller vor sich, als auf den entsprechenden thierischen; diese Eigenschaften sind bei der zweiten und dritten Generation noch ausgesprochener."

Diese Beobachtung auf ihre Richtigkeit zu prüfen und von hier aus das Verhalten der Tuberkelbacillen auf den pflanzlichen Substraten weiter zu verfolgen, ist im Wesentlichen das Ziel meiner eigenen Untersuchungen gewesen. Ich beimpfte zu diesem Zwecke zunächst nach der Globig'schen Methode hergestellte Reagensglaskartoffeln mit Tuberkelbacillen, die aus jungen Glycerinagar- und Glycerinbouillonculturen eines alten, seit einiger Zeit ($2^1/_2$ Jahren) im hiesigen hygienischen Institut fortgeführten Stammes von Säugethiertuberculose herrührten. Die Röhr-



chen wurden dann theils zugeschmolzen, theils mit Wattepfropf und Gummikappe verschlossen. Das Ergebniss war für beide Ausgangsculturen ein fast völlig negatives. Wenige Ausnahmen abgerechnet, erfolgte überhaupt kein Wachsthum, in diesen Fällen aber trat dasselbe erst nach etwa drei Wochen ein und war auch weiterhin nur ein sehr kümmerliches. Ganz das gleiche Resultat erhielt ich dann noch in mehreren anderen in der nämlichen Weise ausgeführten Versuchen.

Die Oberfläche der Kartoffelstückchen wurde nun mit Glycerin bestrichen und darauf meist eine bald mässige, bald jedoch sehr üppige und rasche Entwickelung wahrgenommen, gleichgültig ob Glycerinagar- oder Glycerinbouillonculturen zur Aussaat benutzt, ob die Röhrchen zugeschmolzen oder nur mit Wattebausch und Gummikappe versehen worden waren. Einige Male freilich zeigten die letzteren eine etwas bessere Vermehrung, und in der Folge kam daher nur noch diese Art des Verschlusses zur Anwendung.

Die nachstehenden Tabellen veranschaulichen das Wachsthum der ersten, zweiten und dritten Generation auf festen Kartoffeln. Es bedeuten:

K = einfache Kartoffeln.
Kg = mit Glycerin bestrichene Kartoffeln.
Ag = Glycerinagar.
Bo = Glycerinbouillon.
$+$ = Beginn des Wachsthums.
$+^1$, $+^2$ u. s. w. = Fortschreiten des Wachsthums.
A = das Condenswasser bläut rothes Lackmuspapier leicht.
S = das Condenswasser röthet blaues Lackmuspapier leicht.

In den folgenden Tabellen mag die verschiedene Reaction der einzelnen Kartoffelröhrchen auffallen. Sie sind in gleicher Weise hergestellt, es ist dieselbe Kartoffelsorte benutzt; die Ursache muss also wohl in den Reagensröhrchen zu suchen sein.

Versuch I: Auf den einfachen Kartoffelscheiben kein Wachsthum, auf den mit Glycerin versetzten ein etwas später eintretendes als auf den Glycerinagarröhrchen; auf den letzteren das Wachsthum gleichmässiger. Auf zwei Glycerinkartoffelröhrchen sind die Impflinge überaus üppig gediehen, weit üppiger als auf sämmtlichen Glycerinagarröhrchen. Ein Einfluss der Reaction auf die Entwickelung ist nicht nachweisbar; die Reaction der einzelnen Kartoffel- und Agarröhrchen ist beim Beginn des Versuches die gleiche wie am Ende.



I. **Versuch** am 1. IX. 1897. Ausgangscultur vom 2. VIII. 1897 (Hygienisch. Institut Halle a. S.).

1. IX.	K_1	K_2	K_3	K_4	K_5	K_6	Kg_1	Kg_2	Kg_3	Kg_4	Kg_5	Kg_6	Kg_7	Ag_1	Ag_2	Ag_3	Ag_4
7. IX.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	—	+
10. IX.	—	—	—	—	—	—	$+^{2}$	+	+	$+^{3}$	$+^{1}$	+	—	$+^{2}$	$+^{2}$	$+^{1}$	$+^{2}$
13. IX.	—	—	—	—	—	—	$+^{4}$	$+^{1}$	$+^{2}$	$+^{3}$	$+_{2}$	$+^{1}$	—	$+^{3}$	$+^{3}$	$+^{2}$	$+^{3}$
16. IX.	—	—	—	—	—	—	$+^{6}$	$+^{3}$	$+^{4}$	$+^{5}$	$+^{4}$	$+^{4}$	+	$+^{4}$	$+^{4}$	$+^{3}$	$+^{4}$
1. IX. und 16. IX.	N	N	N	N	S	S	A	A	S	S	A	A	S	A	A	A	A

Auch im weiteren Verlauf der Beobachtung nach $3^1/_2$ Wochen auf K_{1-6} noch kein Wachsthum, auf Kg_{1-7} sämmtliche Impflinge entwickelt, auf Kg_1 und Kg_4 das Wachsthum weit üppiger, als auf Ag_{1-4}.

II. **Versuch** am 11. X. 1897. Erste Generation auf festen Kartoffelnährböden.
Ausgangscultur: Glycerinagar vom 1. IX. (Hygien. Institut).

11. X.	Kg_1	Kg_2	Kg_3	Kg_4	Kg_5	Kg_6	Kg_7	Kg_8	Ag_1	Ag_2	Ag_3	Ag_4
17. X.	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—
20. X.	+	$+^{1}$	—	—	+	—	—	$+^{1}$	$+^{1}$	+	$+^{1}$	$+^{1}$
23. X.	$+^{2}$	$+^{2}$	—	—	$+^{2}$	—	—	$+^{1}$	$+^{2}$	+	$+^{3}$	$+^{2}$
26. X.	$+^{3}$	$+^{3}$	$+^{1}$	inf.	$+^{3}$	—	—	$+^{1}$	$+^{3}$	+	$+^{3}$	$+^{3}$
29. X.	$+^{4}$	$+^{4}$	$+^{2}$		$+^{4}$	—	—	$+^{1}$	$+^{4}$	$+^{2}$	$+^{5}$	$+^{4}$
11. X. und 29. X.	A	A	S	—A—	S	A	A	S	A	A	A	A

Auch nach $3^1/_2$ Wochen ist auf Kg_6 und Kg_7 noch kein Wachsthum eingetreten; das Wachsthum auf den übrigen Kg-Röhrchen ist etwa ebenso stark wie auf den Agarröhrchen mit Ausnahme von Kg_8.

III. Versuch am 26. X. 1897. Zweite Generation auf festen Kartoffelnährböden.

	Ausgangsculturen															
	Glycerinkartoffelröhrchen von Versuch II												Glycerinagarröhrchen v. 13. X. 1897			
26. X.	Kg_1	Kg_2	Kg_3	Kg_4	Kg_5	Kg_6	Kg_7	Kg_8	Ag_1	Ag_2	Ag_3	Ag_4	Ag_1	Ag_2	Ag_3	Ag_4
2. XI.	—	+	—	—	—	$+^{2}$	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—
6. XI.	+	$+^{1}$	—	+	+	$+^{3}$	—	+	$+^{1}$	$+^{1}$	$+^{1}$	+	+	+	+	+
9. XI.	$+^{1}$	$+^{2}$	—	inf.	+	$+^{4}$	—	$+^{1}$	$+^{2}$	$+^{2}$	$+^{2}$	$+^{1}$	$+^{1}$	$+^{1}$	$+^{1}$	$+^{1}$
12. XI.	$+^{2}$	$+^{3}$	—		$+_{1}$	$+^{6}$	—	$+^{2}$	$+^{3}$	$+^{3}$	$+^{3}$	$+^{2}$	$+^{2}$	$+^{2}$	$+^{2}$	$+^{2}$
26. X. und 12. XI.	A	S	A	A	S	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A

Nach $3^1/_2$ Wochen ist auf Kg_3 und Kg_7 noch kein Wachsthum zu constatiren; auf den übrigen Kartoffelröhrchen ist das Wachsthum etwa ebenso stark wie auf den Glycerinagarröhrchen, **mit Ausnahme von Kg_6**, das allen anderen weit voraus ist.

IV. Versuch am 12. XI. 1897. Dritte Generation auf festen Kartoffelnährböden.

	Ausgangsculturen																	
	Glycerinkartoffelröhrchen von Versuch III														Glycerinagarröhrchen vom 26. X. 1897			
12. XI.	Kg_1	Kg_2	Kg_3	Kg_4	Kg_5	Kg_6	Kg_7	Kg_8	Kg_9	Kg_{10}	Ag_1	Ag_2	Ag_3	Ag_4	Ag_1	Ag_2	Ag_3	Ag_4
18. XI.	—	—	—	—	—	—	$+^{1}$	+	$+^{1}$	inf.	—	+	—	—	—	—	—	+
21. XI.	—	—	+	—	—	—	$+^{2}$	$+^{1}$	$+^{2}$		+	$+^{1}$	+	+	+	+	+	$+^{1}$
24. XI.	inf.	—	$+^{2}$	+	—	—	$+^{4}$	$+^{1}$	$+_{4}$		$+^{2}$	$+^{2}$	$+^{2}$	$+^{2}$	$+^{2}$	$+^{2}$	$+^{2}$	$+^{2}$
30. XI.		—	$+^{2}$	$+^{1}$	—	—	$+^{5}$	$+^{1}$	$+_{6}$		$+^{3}$	$+^{3}$	$+^{3}$	$+^{3}$	$+^{3}$	$+^{3}$	$+^{3}$	$+^{3}$
12. XI. und 30. XI.	A	S	S	A	A	A	S	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A

Auch nach 4 Wochen war auf Kg_2, Kg_5 und Kg_6 noch kein Wachsthum eingetreten. Kg_4 und Kg_8 hatten sich nur wenig weiter entwickelt. Auf Kg_3 war das Wachsthum etwa ebenso stark wie auf den Glycerinagarröhrchen. Auf Kg_7 und Kg_9 war der Rasen ein überaus üppiger.

Versuch II: Die einfachen Kartoffeln wurden fortgelassen, da die Impflinge auf ihnen wiederholt nicht gediehen waren. Der Beginn der Entwickelung erfolgt auf den Glycerinkartoffelröhrchen und den Glycerinagarröhrchen meist etwa zur nämlichen Zeit; indess ist das Wachsthum auf ersteren ein viel ungleichmässigeres; auf drei Röhrchen ist es gänzlich ausgeblieben, auf einem erst spät aufgetreten. Im weiteren Verlauf ist das Wachsthum auf beiden Nährböden bei den überhaupt entwickelten Culturen ein annähernd gleich starkes. Ein Einfluss der Reaction ist nicht zu erkennen; dieselbe ist bei den einzelnen Kartoffel- und Agarröhrchen zu Beginn des Versuches die gleiche wie am Ende.

Versuch III: Das Wachsthum der zweiten Generation auf Glycerinkartoffelröhrchen tritt nicht früher ein, als auf den Glycerinagarröhrchen und ist im Ganzen ein sehr ungleichmässiges; während es auf zwei Röhrchen völlig fehlt, halten die übrigen Impflinge in ihrer Entwickelung etwa gleichen Schritt mit den Glycerinagarröhrchen; nur auf einem ist der Rasen ungemein üppig, ohne dass sich dafür eine Ursache hätte ermitteln lassen. Von den Glycerinagarröhrchen zeigen die von der Glycerinkartoffelcultur geimpften ein etwas früheres und stärkeres Wachsthum, als die von der Glycerinagarcultur geimpften. Bezüglich der Reaction gilt das für Versuch II Angegebene.

Versuch IV: Das Wachsthum der dritten Generation auf Glycerinkartoffeln setzt bei drei Röhrchen eher ein, als auf den Controlröhrchen; bei mehreren kommt es überhaupt nicht zu einer Entwickelung der Impflinge; der Rest zeigt die gleichen Verhältnisse wie auf Glycerinagar. Der frühzeitige Wachsthumsbeginn auf den erwähnten drei Röhrchen führt bei zweien zu einer sehr üppigen Wucherung auch im weiteren Verlauf. Für die Reaction des Condenswassers zu Beginn und am Ende des Versuches, sowie für die Entwickelung auf Glycerinagar gilt das im Versuch III Gesagte.

Die hiermit beschriebenen Versuchsreihen stehen nicht etwa vereinzelt da. In mehrfachen Wiederholungen kamen wohl geringe Schwankungen vor, im Wesentlichen war das Ergebniss immer das gleiche, und zwar, wie ich ausdrücklich hervorheben möchte, für vier verschiedene Stammculturen, nämlich die schon erwähnte aus dem hiesigen hygienischen Institute, eine zweite von Hrn. Prof. Wernicke in Marburg, eine dritte von Hrn. Prof. Wladimiroff in Petersburg und eine vierte von Hrn. Prof. Günther in Berlin. Den genannten drei Herren sage ich auch an dieser Stelle meinen besten Dank für ihr liebenswürdiges Entgegenkommen. Man muss es darnach wohl als eine gesicherte Thatsache betrachten, dass für das von mir benutzte Ma-



terial, Stammculturen und Kartoffelsorten, die von Sander beobachteten Wachsthumsverhältnisse nicht zutreffen. Auf den einfachen Kartoffelröhrchen gelangten die Impflinge überhaupt nur ausnahmsweise zu einer geringen Vermehrung; auf den Glycerinkartoffeln war die Entwickelung weder im Allgemeinen üppiger, noch ging sie wesentlich schneller vor sich, als auf dem zur Controle geimpften Glycerinagar, und endlich trat eine Aenderung dieser Verhältnisse auch bei der zweiten und dritten Generation auf diesem Nährboden nicht ein. Immerhin ist es gewiss bemerkenswerth, dass fast in jedem Versuche ein oder zwei Kartoffelröhrchen ein frühzeitiges und weiterhin ausserordentlich üppiges Wachsthum zeigten, während die anderen Röhrchen zum Theil steril blieben, ohne dass sich für die Verschiedenheiten ein Grund ermitteln liess. Um etwaige gröbere Differenzen in der Menge der Aussaat als Ursache hierfür auszuschliessen, habe ich von einer gleichmässigen Emulsion einer jungen Bouilloncultur je zwei Oesen auf Glycerinkartoffeln überimpft; aber auch dann das gleiche Verhalten.

Im engen Anschluss an die Arbeit von Sander wurde ferner das Wachsthum der Tuberkelbacillen auf flüssigen Kartoffelnährböden, den sogenannten Kartoffelbrühen, geprüft, die in der von Sander angegebenen und schon erwähnten Weise hergestellt wurden. Je nach der Reaction und dem Glyceringehalt sind nun zu unterscheiden:

eine einfache,	d. h.	glycerinfreie	neutrale	=	I.
„	„	„ „	saure	=	II.
„	glycerinhaltige	(4 Procent)	neutrale	=	III.
„	„	„	saure	=	IV.

Diese Substrate wurden in Erlenmeyer'sche Kölbchen gefüllt, mit Tuberkelculturen von Glycerinbouillon und Glycerinagar geimpft und nur mit Wattepfropfen verschlossen. Zur Controle wurden Glycerinbouillonkölbchen und Glycerinagarröhrchen geimpft.

Es sei hier ausdrücklich bemerkt, dass auch für diese Untersuchungen die erwähnten vier Stämme von Tuberkelbacillen als Ausgangsculturen zur Verwendung gelangten, und für jeden einzelnen Stamm die Versuche eine mehrfache Wiederholung erfuhren. Die Ergebnisse nun waren, von geringen Schwankungen abgesehen, stets etwa die gleichen, und somit stellt die folgende Versuchsreihe gewissermassen den Typus des Wachsthums dar, das die Tuberkelbacillen auf Kartoffelbrühen zeigen.



I. Versuch am 8. IX. 1897. Ausgangscultur (Wladimiroff): Glycerinbouilloncultur vom 6. VIII. 1897.

8. IX.	I_1	I_2	I_3	I_4	II_1	II_2	II_3	II_4	III_1	III_2	III_3	III_4	III_5	IV_1	IV_2	IV_3	IV_4	IV^5	Bo_1	Bo_2	Bo_3	Bo_4
11. IX.	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	+	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—
12. IX.	—	—	—	—	+	—	—	—	$+^1$	—	+	$+^1$	+	—	—	+	—	—	—	—	—	—
13. IX.	—	—	—	—	$+^1$	—	—	—	$+^2$	+	$+^1$	$+^2$	$+^1$	—	—	$+^1$	—	—	—	—	—	—
14. IX.	—	—	—	—	$+^1$	—	—	—	$+^3$	+	$+^2$	$+^4$	$+^3$	+	+	$+^2$	+	+	+	+	$+^1$	+
16 IX.	—	—	—	—	$+^2$	—	—	—	$+^6$	$+^2$	$+^6$	$+^6$	$+^6$	$+^2$	$+^2$	$+^3$	$+^1$	$+^2$	$+^2$	$+^3$	$+^2$	$+^1$
18. IX.	—	—	—	—	$+^2$	—	+	—	$+^8$	$+^4$	$+^7$	$+^7$	$+_9$	$+^3$	$+^3$	$+^4$	$+^3$	$+^3$	$+^5$	$+^7$	$+^4$	$+^2$
20. IX.	—	—	—	—	$+^3$	—	$+^1$	—	alle stark weiter gewachsen					alle mässig weiter gewachsen					alle sehr stark weiter gewachsen			
25. IX.	—	—	—	—	$+^3$	—	$+^2$	—	„	„	„	„		„	„	„		„	desgl.			
8. IX.	A	A	A	A	S	S	S	S	A	A	A	A	A	S	S	S	S	S	A	A	A	A
25. IX.	A	A	A	A	S	S	S	S	S	S	S	S	S	SS	SS	SS	SS	SS	S	S	S	S

II. Versuch: Erste Generation auf Kartoffelbrühen am 20. II. 98.
Ausgangscultur (Wladimiroff): Glycerinbouillonkölbchen vom 16. I. 1898.

20. II.	Bo_1	Bo_2	Bo_3	Bo_4	III_1	III_2	III_3	III_4	III_5	IV_1	IV_2	IV_3	IV_4	IV_5	Ag_1	Ag_2	Ag_3	Ag_4	Ag_5	Ag_6	Ag^7
25. II.	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
27. II.	$+^1$	+	+	—	—	—	—	—	—	—	$+^1$	—	—	unterges.	—	—	—	—	—	—	—
1. III.	$+^3$	$+^2$	$+^1$	—	+	$+^1$	+	—	—	—	$+^2$	—	—		+	+	+	+	+	+	+
4. III.	$+^9$	$+^6$	$+^4$	+	$+^4$	$+^4$	$+^1$	+	$+^1$	—	$+^6$	—	—		$+^1$	$+^1$	$+^1$	$+^1$	+	+	$+^1$
10. III.	ǂ	$+^9$	$+^7$	$+^4$	$+^4$	$+^5$	$+^5$	$+^4$	$+^4$	$+^3$	×	$+^2$	$+^3$		$+^2$	$+^2$	$+^2$	$+^2$	$+^3$	$+^2$	$+^2$
15. III.	×	×	×	$+^7$	$+^6$	ǂ	ǂ	ǂ	$+^7$	$+^4$	××	$+^4$	$+^4$		$+^3$	$+^3$	$+^3$	$+^3$	$+^4$	$+^3$	$+^3$

Am Schluss des Versuches ist die Reaction der Kartoffelbrühen und der Glycerinbouillon die gleiche wie bei Beginn desselben.

Tabellenzeichen: S S = röthet blaues Lackmuspapier sehr deutlich. + = Beginn des Wachsthums, sei es durch Verdickung oder durch Ausbreitung in der Fläche, $+^1$, $+^2$ u.s.w. Zunahme in der einen oder anderen Richtung seit dem letzten Beobachtungstermin. ǂ = Der Culturrasen bedeckt fast völlig die Kölbchenoberfläche. × = Die Cultur schiebt sich am Kölbchenrande empor. × × = Hat sich hoch emporgeschoben. BIII und BIV bezeichnet die von Glycerinkartoffelbrüheculturen geimpften Glycerinbouillonkölbchen.

III. Versuch am 11. III. 1898. Zweite Generation auf Kartoffelbrühen.

Tabelle a) Ausgangsculturen: Culturen von Versuch II.

Kölbchen:	Bo$_2$			III$_2$					III$_4$			IV$_2$				IV$_4$			
11. III.	Bo$_1$	Bo$_2$	Bo$_3$	III$_1$	III$_2$	B III$_1$	B III$_2$	III$_3$	III$_4$	B III$_3$	B III$_4$	VI$_1$	VI$_2$	B IV$_1$	B IV$_2$	IV$_3$	IV$_4$	B IV$_3$	B IV$_4$
16. III.	+	$+^{1}$	+	—	$+^{1}$	—	+	—	$+^{1}$	$+^{1}$	+	+	+	$+^{1}$	—	+	—	—	—
17. III.	$+^{2}$	$+_{2}$	$+^{1}$	+	$+^{2}$	$+^{1}$	+	+	infiz.	$+^{2}$	$+^{1}$	$+^{1}$	$+^{1}$	$+^{2}$	$+^{1}$	$+^{1}$	+	$+^{1}$	$+^{1}$
19. III.	$+^{5}$	$+^{5}$	$+^{5}$	$+^{3}$	$+^{5}$	$+^{3}$	$+^{2}$	$+^{3}$		$+^{7}$	$+^{4}$	$+^{3}$	$+^{4}$	$+^{5}$	$+^{3}$	$+^{4}$	$+^{2}$	$+^{4}$	$+^{3}$
21. III.	‡	$+^{7}$	‡	$+^{5}$	$+^{8}$	$+^{4}$	$+^{4}$	$+^{4}$		$+^{9}$	$+^{6}$	$+^{9}$	$+^{6}$	$+^{7}$	$+^{4}$	$+^{9}$	$+^{5}$	$+^{7}$	$+^{7}$
24. III.	×	‡	×	$+^{6}$	$+^{9}$	$+^{5}$	$+^{7}$	$+^{5}$		‡	$+^{9}$	‡	‡	$+^{0}$	$+^{6}$	‡	$+^{9}$	$+^{9}$	$+^{9}$
27. III.	×	×	×	$+^{9}$	‡	‡	‡	$+^{9}$		×	‡	×	×	‡	‡	×	‡	‡	‡
5. IV.	××	××	×	×	××	××	×	×		××	××	××	××	×	×	××	×	××	×

Tabelle b) Die gleichen Ausgangsculturen wie bei Tabelle a) auf Glycerinagar verimpft.

11. III.	Bo$_2$			III$_2$			III$_4$			IV$_2$			IV$_4$		
21. III.	$+^{1}$	$+^{1}$	$+^{2}$	+	—	$+^{2}$	+	+	—	$+^{1}$	--	+	+	$+^{2}$	$+^{1}$
27. III.	$+^{3}$	$+^{3}$	$+^{3}$	+	+	$+^{3}$	$+^{2}$	$+^{1}$	+	$+^{3}$	infiz.	$+^{1}$	$+^{2}$	$+^{4}$	$+^{4}$
5. IV.	$+^{5}$	$+^{5}$	$+^{5}$	$+^{2}$	$+^{2}$	$+^{4}$	$+^{4}$	$+^{2}$	$+^{1}$	$+^{5}$		$+^{2}$	$+^{6}$	$+^{6}$	$+^{6}$

Reaction der Glycerinbouillon- und Glycerinkartoffelbrühen zu Beginn und am Schluss des Versuches fast die gleiche; die neutrale Glycerinkartoffelbrühe bläut ganz leicht rothes Lackmuspapier, blaues bleibt blau; die saure Glycerinkartoffelbrühe röthet deutlich blaues Lackmuspapier, rothes bleibt roth.

IV. Versuch am 5. IV. 1898. Dritte Generation auf Kartoffelbrühen.

Ausgangsculturen: Die Culturen des Versuches III.

Tabelle a)

	Bo$_2$			III$_2$					III$_4$					IV$_1$					IV$_3$			
5. IV.	Bo$_1$	Bo$_2$	Bo$_3$	III$_1$	III$_2$	III$_3$	B III$_1$	B III$_2$	III$_4$	III$_5$	III$_6$	B III$_3$	B III$_4$	IV$_1$	IV$_2$	IV$_3$	B IV$_1$	B IV$_2$	IV$_4$	IV$_5$	B IV$_3$	B IV$_4$
12. IV.	—	—	inf.	+	+	+	—	—	$+^{2}$	$+^{1}$	$+^{1}$	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—	—
14. IV.	+	+		$+^{1}$	$+^{1}$	$+^{1}$	+	$+^{1}$	$+^{4}$	$+^{2}$	$+^{2}$	+	+	$+^{1}$	$+^{1}$	$+^{1}$	$+^{1}$	$+^{1}$	—	—	$+^{1}$	—
17. IV.	$+^{3}$	+		$+^{2}$	$+^{2}$	$+^{2}$	$+^{1}$	$+^{4}$	$+^{6}$	$+^{4}$	$+^{4}$	$+^{2}$	$+^{3}$	$+^{2}$	$+^{3}$	$+^{2}$	$+^{2}$	$+^{4}$	—	—	$+^{3}$	+
20. IV.	$+^{3}$	$+^{2}$		$+^{8}$	$+^{3}$	$+^{3}$	$+^{3}$	‡	$+^{9}$	$+^{6}$	$+^{8}$	$+^{9}$	‡	$+^{4}$	$+^{6}$	$+^{2}$	‡	‡	$+^{1}$	+	‡	$+^{4}$
24. IV.	$+^{5}$	$+^{5}$		$+^{4}$	$+^{5}$	$+^{5}$	‡	×	‡	$+^{8}$	$+^{9}$	×	×	$+^{9}$	$+^{7}$	$+^{5}$	×	×	$+^{3}$	$+^{2}$	×	×
28. IV.	×	×		$+^{6}$	$+^{7}$	$+^{7}$	××	××	×	×	×	××	××	×	$+^{9}$	×	××	××	$+^{5}$	$+^{5}$	××	××

Tabelle b) Die gleichen Ausgangsculturen wie oben auf Glycerinagarröhrchen verimpft.

5. IV.	Bo$_2$				III$_2$					III$_4$					IV$_1$					IV$_3$				
12. IV.	—	—	—	—	—	—	—	inf.	inf.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	inf.
17. IV.	+	+	+	+	$+^{1}$	$+^{1}$	$+^{1}$			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
24. IV.	$+^{1}$	$+^{1}$	$+^{1}$	$+^{1}$	$+^{3}$	$+^{3}$	$+^{1}$			+	+	+	+	$+^{1}$	+	+	+	$+^{1}$	$+^{1}$	$+^{1}$	$+^{3}$	$+^{2}$	inf.	
3. V.	$+^{2}$	$+^{2}$	$+^{2}$	$+^{2}$	$+^{5}$	$+^{5}$	$+^{1}$			+	$+^{1}$	+	$+^{1}$	$+^{3}$	$+^{1}$	$+^{1}$	+	$+^{3}$	$+^{3}$	$+^{3}$	$+^{6}$	$+^{8}$		

Für die Reaction der Brühen am Ende des Versuches gilt das in Versuch III Gesagte.

V. Versuch am 28. IV. 1898. Vierte Generation auf Kartoffelbrühen.

Ausgangsculturen: Die Culturen des Versuches IV.

Tabelle a)

	Bo₂			III₂					III₄					IV₁					IV₃				
28. IV.	Bo_1	Bo_2	Bo_3	III_1	III_2	III_3	$B\,III_1$	$B\,III_2$	III_4	III_5	III_6	$B\,III_3$	$B\,III_4$	IV_1	IV_2	IV_3	$B\,IV_1$	$B\,IV_2$	IV_4	IV_5	IV_6	$B\,IV_3$	$B\,IV_4$
3. V.	inf.	+	+	—	—	inf.	—	—	—	—	—	—	—	$+^{1}$	$+^{1}$	+	+	+	$+^{2}$	$+^{1}$	$+^{2}$	+	+
6. V.		$+^{1}$	$+^{1}$	—	—		—	—	—	—	—	+	+	$+^{3}$	$+^{3}$	$+^{2}$	$+^{2}$	$+^{2}$	$+^{5}$	$+^{5}$	$+^{5}$	$+^{1}$	$+^{2}$
9. V.		$+^{3}$	$+^{4}$	+	—		+	+	—	—	—	$+^{2}$	$+^{1}$	$+^{5}$	$+_{7}$	$+^{4}$	$+^{6}$	$+^{4}$	$+^{9}$	$+^{7}$	‡	$+^{5}$	$+^{7}$
12. V.		$+^{7}$	$+^{7}$	+	—		$+^{3}$	$+^{2}$	—	—	—	$+^{5}$	$+^{8}$	$+^{9}$	×	$+^{9}$	×	×	×	×	×	×	×
15. V.		‡	××	$+^{1}$	—		$+^{8}$	$+^{5}$	$+^{1}$	—	—	××	$+^{5}$	××	××	××	××	××	××	××	××	××	××
18. V.		××		$+^{3}$	—		××	××	$+^{2}$	+	+		××										

Tabelle b) Die gleichen Ausgangsculturen wie oben auf Glycerinagarröhrchen geimpft.

28. IV.	Bo_2					III_2					III_4					IV_1					IV_3				
6. V.	—	—	—	—	—	—	—	inf.	—	—	—	—	—	—	inf.	—	—	—	—	—	inf.	—	—	—	—
12. V.	+	+	+	+	+	—	+		—	+	$+^{1}$	—	—	—		+	+	—	—	—		—	—	+	—
18. V.	$+^{2}$	$+^{1}$	$+^{1}$	$+^{2}$	$+^{2}$	+	$+^{1}$		—	$+^{1}$	$+^{3}$	+	+	+		$+^{1}$	+	+	+	+		—	+	$+^{3}$	+
30. V.	$+^{4}$	$+^{3}$	$+^{3}$	$+^{4}$	$+^{4}$	$+^{1}$	$+^{2}$		—	$+^{3}$	$+^{5}$	$+^{2}$	$+^{2}$	$+^{2}$		$+^{3}$	$+^{1}$	$+^{2}$	$+^{2}$	$+^{2}$		—	$+^{2}$	$+^{5}$	$+^{3}$

Für die Reaction der Brühen am Ende des Versuches gilt das bei Versuch III Gesagte.

Versuch I: Das Wachsthum auf den einfachen Kartoffelbrühen, der sauren wie der neutralen, ist während der ganzen Versuchsdauer ein kaum nennenswerthes gewesen. Die Impflinge auf III hingegen begannen sich schon am dritten Tage zu entwickeln, fast 3 Tage früher als auf der sauren Glycerinkartoffelbrühe und der Glycerinbouillon. Auf letzteren beiden Nährböden fing die Entwickelung zur gleichen Zeit an, auf IV erst schwach, dann stärker; auf Glycerinbouillon war die Entwickelung, nachdem sie einmal eingesetzt, eine so reichliche, dass diese Culturen bald allen anderen weit voraus waren, und dieses Verhalten blieb auch bis zum Schluss der Beobachtung unverändert. Als am Ende des Experimentes die Reaction der Kartoffelbrühen geprüft wurde, reagirten III_1 bis III_4 schwach, III_5 stark sauer, V_1 bis V_5 jedenfalls saurer als zur Zeit der Impfung.

Der Versuch, von diesen Culturen eine zweite Generation auf Kartoffelbrühen zu züchten, missglückte nun wider jedes Erwarten völlig, da die Impflinge auch nicht die Spur eines Wachsthums zeigten und nach spätestens 14 Tagen untergesunken waren. Dieser Verlauf der Weiterzüchtung ist mir übrigens mehrere Male vorgekommen und liess sich in keinem Falle auf irgend welche Besonderheit bezw. Unbrauchbarkeit der benutzten Brühen zurückführen.

Von den Brühen III und IV des Versuches I hatte ich auch Glycerinagar geimpft. Erst nach 6 bis 8 Wochen trat dann hier ein für das blosse Auge eben erkennbares Wachsthum und weiterhin das auch sonst gewöhnliche culturelle Verhalten ein.

Versuch II: Ausgangscultur: Glycerinbouillonkölbchen, geimpft am 16. I. 1898; am 20. II. 1898 sehr üppiges Wachsthum, der Rasen beginnt sich eben am Rande des Kölbchens emporzuschieben.

Es wurden geimpft:

1. fünf neutrale Glycerinkartoffelkölbchen III_{1-5},
2. fünf saure Glycerinkartoffelkölbchen IV_{1-5},
3. vier Glycerinbouillonkölbchen Bo_{1-4},
4. sieben Glycerinagarröhrchen.

Reaction der Kartoffelbrühen bei Beginn des Versuches: Kartoffelbrühe IV röthet deutlich blaues Lackmuspapier, rothes bleibt roth.

Kartoffelbrühe III bläut eben rothes Lackmuspapier, blaues wird nicht geröthet.

Hinsichtlich des Wachsthumsbeginnes sind die Impflinge auf Glycerinbouillon denen auf der neutralen und sauren Glycerinkartoffelbrühe etwas voraus; auch weiterhin ist das Wachsthum der ersteren ein schnelleres und kräftigeres. Ungeachtet dieser Unterschiede sinken die Culturen auf

den Glycerinkartoffelbrühen früher unter als diejenigen auf der Glycerinbouillon. Im Aussehen ist eine erhebliche Abweichung zwischen den Culturen auf pflanzlichen und denen auf thierischen Nährböden nicht vorhanden. Bei beiden bleibt das Nährsubstrat vollkommen klar, aber während die Culturen auf Glycerinbouillon überall gleichmässig dick und gefaltet erscheinen, zeigen diejenigen auf den Glycerinkartoffelbrühen für gewöhnlich einen gewissen Gegensatz zwischen Mitte und Randbezirk. Anfangs nämlich verdicken sich die Impflinge auf diesen Brühen stark und wachsen so bis etwa zu Zweimarkstückgrösse heran; dann aber geht von der so gestalteten Cultur weiterhin sehr häufig eine ganz feine, blaugraue, scheinbar völlig glatte Haut aus.

Versuch III: Zweite Generation auf den Kartoffelbrühen am 11. III. 98:

Ausgangsculturen: Die Culturen des vorigen Versuches, und zwar auf Glycerinbouillon, neutraler und saurer Glycerinkartoffelbrühe.

Es wurden geimpft:

1. von Glycerinbouilloncultur drei Glycerinbouillonkölbchen und drei Glycerinagarröhrchen;

2. von Cultur auf neutraler Glycerinkartoffelbrühe vier Kölbchen mit gleicher Brühe, vier Kölbchen mit Glycerinbouillon und sechs Glycerinagarröhrchen;

3. von Cultur auf saurer Glycerinkartoffelbrühe fünf Kölbchen mit gleicher Brühe, vier Kölbchen mit Glycerinbouillon und sechs Glycerinagarröhrchen.

Es ist keine Beschleunigung des Wachsthums der zweiten Generation auf den Kartoffelbrühen eingetreten. Der Entwickelungsbeginn liegt bei allen Kölbchen um den 5. bezw. 6. Tag nach der Impfung herum, und auch der weitere Verlauf weist keine nennenswerthen Unterschiede auf: indess ist der Culturrasen auch hier wieder auf allen Glycerinbouillonkölbchen ein gleichmässiger, während bei der Mehrzahl der Glycerinkartoffelbrühen von dem anfänglich vergrösserten und verdickten Impfstück theils ein fädiges Gitterwerk, theils eine sehr feine, fast ganz glatte, blaugrau erscheinende Haut ausstrahlt. Die Culturen auf den Glycerinkartoffelbrühen sinken ebenfalls wieder früher unter als diejenigen auf Glycerinbouillon. Was die Glycerinagarröhrchen anlangt, so wurden dieselben aus zwei Gründen geimpft. Einmal konnte so auch bei eventuellem Untersinken des Impfmaterials auf den Brühen die Lebensfähigkeit der Ausgangsculturen controlirt werden, und dann war ja immerhin ein Unterschied im Wachsthumsverlauf auf festen Nährböden bei der Differenz der Ausgangsculturen möglich. Da beides nicht der Fall, ist eine Erörterung der Tabelle IIIb überflüssig.

Versuch IV: Dritte Generation auf den Kartoffelbrühen am 5. IV. 98.

Hinsichtlich der Ausgangsculturen und der von diesen geimpften Nährböden gilt cet. par. das für Versuch III Gesagte.

Das Wachsthum der dritten Generation auf den Glycerinkartoffelbrühen hat durchschnittlich etwas früher als auf der Glycerinbouillon eingesetzt; im weiteren Verlauf ist kein merklicher Unterschied zu Gunsten der Glycerinkartoffelbrühen zu bemerken; hingegen sind die von Glycerinkartoffelbrühen geimpften Glycerinbouillonkölbchen den von derselben Ausgangscultur geimpften Glycerinkartoffelbrühen etwas voraus. Für alle übrigen Punkte gilt das bei Versuch II und III Angegebene.

Versuch V: Am 28. IV. 1898 vierte Generation auf den Kartoffelbrühen.

Ausgangsculturen und Nährböden cet. par. die nämlichen wie in Versuch III.

In diesem Versuch ist die sehr späte Entwickelung der Impflinge auf der neutralen, das frühzeitige und kräftige Wachsthum derselben auf der sauren Glycerinkartoffelbrühe hervorzuheben. Indess hält im weiteren Verlauf das Wachsthum der Glycerinbouillonculturen mit dem besten Wachsthum auf den Glycerinkartoffelbrühen ziemlich gleichen Schritt.

Wie oben schon hervorgehoben, habe ich die Züchtung der Tuberkelbacillen auf glycerinhaltigen Kartoffelbrühen bis zur dritten und vierten Generation mit vier verschiedenen Stämmen des Mikroorganismus vorgenommen, und zwar von unwesentlichen Abweichungen abgesehen, mit dem in den Versuchen I bis V veranschaulichten Erfolge. Darnach setzte das Wachsthum auf den Glycerinkartoffelbrühen in der That des Oefteren früher ein als auf Glycerinbouillon. Doch ist das keineswegs die Regel, und es lässt sich auch kein ständiger Unterschied zu Gunsten der neutralen oder der sauren Glycerinkartoffelbrühe feststellen. Bald ist das Wachsthum auf dieser, bald auf jener üppiger, bald bleibt es auf der einen, bald auf der anderen Brühe aus, und gerade dieses Schwankende war charakteristisch für das Gedeihen meiner Tuberculosestämme auf den Glycerinkartoffelbrühen, wenigstens im Vergleich mit ihrem Fortkommen auf den thierischen Nährböden. Irgend welche Aenderung dieser Verhältnisse trat auch in der zweiten, dritten und vierten Generation nicht ein, ich habe im Gegentheil den Eindruck gewonnen, dass die Lebensfähigkeit der Tuberkelbacillen auf den Glycerinkartoffelbrühen eine gewisse allmähliche Einbusse erleidet. Dafür spricht einmal das regelmässige, frühzeitige Untersinken der Culturen und dann die Thatsache, dass gar nicht selten Impflinge von



Glycerinkartoffelbrüheculturen auf den gleichen Nährböden überhaupt nicht wieder angehen.

Auch für die flüssigen Kartoffelnährböden haben sich also die von Sander berichteten Beobachtungen bei den von mir benützten Stämmen der Tuberkelbacillen und Kartoffelsorten nur ganz ausnahmsweise und auch dann nur in geringem Umfange bestätigen lassen.

Hatte Sander seine Versuche mit festen und flüssigen, theils glycerinfreien, theils glycerinhaltigen Kartoffelnährböden angestellt, so benützte Lubinski, wie schon in der Einleitung erwähnt, eine Combination dieser Nährsubstrate mit den sonst für die Tuberculosezüchtung gebräuchlichen, nämlich Glycerinagar und Glycerinbouillon. Die Herstellung seiner Nährböden weicht von der üblichen nur insofern ab, als das Fleisch statt mit gewöhnlichem Wasser mit Kartoffelextract angesetzt, endlich zum Schluss nur die Hälfte des erhaltenen Gemisches neutralisirt, das übrige mit der ursprünglichen, leicht sauren Reaction verwandt wird. So erhält man vier verschiedene Nährsubstrate:

1. neutrale Glycerinkartoffelbouillon = Ln,
2. saure Glycerinkartoffelbouillon = Ls,
3. neutralen Glycerinkartoffelagar = Agn,
4. sauren Glycerinkartoffelagar = Ags.

Auf diesen Nährböden sollen nun die Tuberkelbacillen doppelt so schnell wachsen wie auf den sonst gebräuchlichen.

Zwecks Nachprüfung dieser Beobachtung habe ich mehrere Versuche mit zwei verschiedenen Tuberculosestämmen (Wladimiroff und Wernicke) vorgenommen. Die folgende Tabelle veranschaulicht etwa das mittlere Resultat derselben.

Versuch am 5. VI. 1898. Ausgangscultur: junge, üppig gewachsene Glycerinbouilloncultur vom 19. V. 1898.

Es wurden geimpft:

1. drei Glycerinbouillonkölbchen (I, II, III),
2. fünf neutrale Glycerinkartoffelbouillonkölbchen Ln_{1-5},
3. fünf saure Glycerinkartoffelbouillonkölbchen Ls_{1-5},
4. sieben Glycerinagarröhrchen Ag_{1-7},
5. zehn neutrale Glycerinkartoffelagarröhrchen Agn_{1-10},
6. zehn saure Glycerinkartoffelagarröhrchen Ags_{1-10}.

Reaction: Die neutralen Nährböden bläuen leicht rothes Lackmuspapier, blaues bleibt blau; die sauren röthen leicht blaues Lackmuspapier, rothes bleibt roth.



Versuch am 5. Juni 1898.

Ausgangscultur (Wladimiroff): Glycerinbouilloncultur vom 19. V. 1898.

Tabelle a) Flüssige Nährböden.

5. VI.	I	II	III	Ln_1	Ln_2	Ln_3	Ln_4	Ln_5	Ls_1	Ls_2	Ls_3	Ls_4	Ls_5
12. VI.	+	$+^{1}$	$+^{2}$	$+^{1}$	+	$+^{1}$	$+^{1}$	$+^{1}$	$+^{1}$	—	$+^{1}$	$+^{1}$	$+^{1}$
15. VI.	$+^{6}$	$+^{5}$	$+^{3}$	$+^{3}$	$+^{3}$	$+^{5}$	$+^{5}$	$+^{5}$	$+^{4}$	$+^{1}$	$+^{4}$	$+^{2}$	$+^{4}$
18. VI.	ǂ	ǂ	ǂ	$+^{3}$	$+^{4}$	$+^{8}$	$+^{6}$	$+^{9}$	$+^{7}$	$+^{2}$	$+^{5}$	$+^{4}$	$+^{6}$
21. VI.	××	××	××	$+^{4}$	×	××	×	××	×	$+^{3}$	×	×	×

Tabelle b) Die gleiche Ausgangscultur auf feste Nährböden verimpft am 5. VI. 1898.

5. VI.	Ag_1	Ag_2	Ag_3	Ag_4	Ag_5	Ag_6	Ag_7	Agn_1	Agn_2	Agn_3	Agn_4	Agn_5	Agn_6	Agn_7	Agn_8	Agn_9	Agn_{10}	Ags_1	Ags_2	Ags_3	Ags_4	Ags_5	Ags_6	Ags_7	Ags_8	Ags_9	Ags_{10}
12. VI.	—	—	—	—	+	+	+	—	—	—	inf.	—	—	—	—	—	+	—	—	$+^{1}$	—	inf.	inf.	—	—	+	$+^{1}$
15. VI.	+	$+^{1}$	$+^{1}$	$+^{1}$	$+^{1}$	$+^{2}$	$+^{2}$	+	—	—		$+^{1}$	—	+	$+^{1}$	+	$+^{1}$	—	—	$+^{2}$	+			$+^{1}$	—	$+^{1}$	$+^{2}$
18. VI.	$+^{1}$	$+^{2}$	$+^{2}$	$+^{2}$	$+^{2}$	$+^{3}$	$+^{3}$	$+^{1}$	+	+		$+^{2}$	—	$+^{1}$	$+^{1}$	$+^{1}$	$+^{2}$	—	—	$+^{3}$	$+^{1}$			$+^{2}$	—	$+^{2}$	$+^{3}$
21. VI.	$+^{2}$	$+^{3}$	$+^{3}$	$+^{3}$	$+^{3}$	$+^{3}$	$+^{3}$	$+^{2}$	$+^{1}$	$+^{1}$		$+^{3}$	inf.	$+^{2}$	$+^{2}$	inf.	$+^{3}$	—	—	$+^{4}$	$+^{2}$			$+^{3}$	—	$+^{3}$	$+^{4}$
28. VI.	$+^{3}$	$+^{4}$	$+^{4}$	$+^{5}$	$+^{5}$	$+^{5}$	$+^{5}$	$+^{2}$	$+^{2}$	$+^{2}$		$+^{3}$		$+^{3}$	$+^{3}$		$+^{4}$	—	—	$+^{5}$	$+^{4}$			$+^{4}$	+	$+^{4}$	$+^{5}$
3. VII.	$+^{4}$	$+^{5}$	$+^{5}$	$+^{6}$	$+^{6}$	$+^{6}$	$+^{6}$	$+^{5}$	$+^{2}$	$+^{3}$		$+^{4}$		$+^{4}$	$+^{4}$		$+^{5}$	—	—	$+^{6}$	$+^{5}$			$+^{5}$	$+^{1}$	$+^{5}$	$+^{6}$

Ein Unterschied im Wachsthum auf den verschiedenen Nährböden ist kaum nachzuweisen, wenn aber vorhanden, dann eher zu Gunsten der Glycerinbouillon- und Glycerinagarculturen. Die äussere Erscheinung der Culturen auf den entsprechenden Nährsubstraten ist die gleiche; die Reaction ist am Ende des Versuches dieselbe wie zu Beginn.

Fasse ich die Ergebnisse meiner Züchtungsversuche zusammen, so sind dieselben, was die Angaben Lubinski's anlangt, für das von mir benutzte Material — Nährsubstrat und Stammcultur — völlig negativ ausgefallen. Im Wesentlichen gilt das Gleiche für die Nachprüfung der Sander'schen Beobachtungen. Zwar ist es in einzelnen Fällen auf festen wie flüssigen, jedoch nur glycerinhaltigen Kartoffelnährböden zu einem sehr frühzeitigen und ausserordentlich üppigen Wachsthum gekommen. Indessen waren das die entschiedenen Ausnahmen, und da uns die für diese wirksamen Factoren noch völlig unbekannt sind — die Reaction spielt sicherlich keine Rolle —, so entbehren wir noch durchaus der Möglichkeit, die Ausnahme in die Regel zu verwandeln. Von einer Gewöhnung des Tuberkelbacillus an die genannten Nährböden kann jedenfalls gar nicht die Rede sein, da die Wachsthumsverhältnisse in der zweiten, dritten und vierten Generation keine Veränderung aufwiesen, ja sogar eine ungünstige Beeinflussung hervortreten liessen. Die mit Glycerin versetzten Kartoffelnährböden können dem Glycerinagar oder der Glycerinbouillon daher gewiss den Rang nicht streitig machen, den diese Nährböden bisher für die Züchtung der Tuberkelbacillen eingenommen haben.

Zum Schluss ist es mir eine angenehme Pflicht, Hrn. Prof. Fraenkel für seine stete Unterstützung und seinen Rath bei dieser Arbeit meinen herzlichsten Dank auch an dieser Stelle aussprechen zu dürfen.



Litterätur-Verzeichniss.

1. R. **Koch**, *Mittheilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* Bd. II.

2. **Nocard et Roux**, *Annales de l'Institut Pasteur.* 1887. Nr. 1. p. 19.

3. **Pawlowski**, *Ebenda.* 1888. Nr. 6. p. 303.

4. **Uschinsky**, *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XIV. Nr. 10. S. 316.

5. **Kühne**, *Zeitschrift für Biologie.* Bd. XXX. S. 239.

6. **Proskauer u. Beck**, *Diese Zeitschrift.* Bd. XVIII. S. 128.

7. C. **Fraenkel**, *Hygienische Rundschau.* 1894. Nr. 17. S. 769.

8. H. **Martin**, Note sur la cultur du bacille de la tuberculose. *Archives de médecine expériment et d'Anatomie pathol.* 1889. Nr. 1. p. 77.

9. G. **Sander**, Ueber das Wachsthum der Tuberkelbacillen auf pflanzlichen Nährböden. *Archiv für Hygiene.* 1892. Bd. XVI. S. 238.

10. W. **Lubinski**, Zur Cultivirungsmethode, Biologie und Morphologie des Tuberkelbacillus. *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XVIII. S. 125.

11. E. A. **de Schweinitz** et M. **Dorset**, The growth of the tuberculosis bacillus upon acid media. *Bulletin Nr. 13, U. S. Departement of Agriculture.* Bureau of Animal Industry. Sept. (Washington.)

12. A. **Obici**, Ueber den günstigen Einfluss der Luft auf die Entwickelung der Tuberkelbacillen. *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XIX. Nr. 9/10. S. 314.

13. G. **Marpmann**, Zur Morphologie und Biologie des Tuberkelbacillus. *Ebenda.* Bd. XXII. S. 582.

14. Th. **Smith**, A comparative study of the bovine Tubercle bacilli and of hum bacilli from sputum. *The journal of experiment. medecine.* 1898. Vol. III. Nr. 4 u. 5.

15. **Vagedes**, Experimentelle Prüfung der Virulenz der Tuberkelbacillen. *Diese Zeitschrift.* Bd. XXVIII. S. 276.

Die Ergebnisse der Pestexpedition nach Kisiba am Westufer des Victoriasees 1897/98.

Von

Stabsarzt **Zupitza,**
Deutsch-Ostafrika.

Nachdem Hr. Geheimrath R. Koch im Jahre 1898 in seinem „Reiseberichte über Rinderpest, Bubonenpest in Indien und Afrika“ u. s. w.,[1] sowie in einem in der deutschen Gesellschaft für öffentliche Gesundheitspflege gehaltenen Vortrage: „Ueber die Verbreitung der Bubonenpest“[2] die Feststellung eines Herdes von echter Bubonenpest in Kisiba veröffentlicht hatte, wurde mir der ehrende Auftrag zu Theil, das von mir in Kisiba im Auftrage und unter den Auspicien des Hrn. Geheimrath R. Koch gesammelte Beweismaterial in seiner Gesammtheit zu veröffentlichen. Bedauerlicher Weise musste sich die Veröffentlichung um viele Monate verzögern.

Da über die Expedition nach Kisiba bereits durch Hrn. Geheimrath R. Koch[3] das Nähere bekannt gegeben wurde, so möchte ich hier, vor Wiedergabe der Beobachtungen, nur noch darauf zurückweisen, dass, unter Berücksichtigung der zu erwartenden — und thatsächlich vorgefundenen — Schwierigkeiten, der Zweck der Expedition einzig und allein auf die Beschaffung des zur Diagnoticirung der pestverdächtigen Seuche von Kisiba unbedingt erforderlichen Materiales beschränkt sein musste. Und dieser Zweck ist, trotz aller Lückenhaftigkeit in den Beobachtungen, erreicht.

---

[1] Erschienen in Berlin 1898.

[2] *Deutsche med. Wochenschrift.* 1898. Nr. 28.

[3] A. a. O.



Der Wiedergabe der Beobachtungen schicke ich eine tabellarische Uebersicht über das beobachtete Material voraus.

Lfd. Nr.	Name	Beobachtung	Mikroskop. Unter-suchungen auf Pestbacillen	Bemerkungen
1	Yungira	Krankheitsverlauf	positiv	†
2	Kabintega	„	„	†
3	Babietta Rugana	„	„	geheilt.
4	Kikarukaa	Krankheitsverlauf u. Section	„	†
5	Kabikumera	Section	„	†
6	Ngonzi	„	„	†
7	Tinabo	Krankheitsverlauf	„	†
8	Kitambarra	Entnahme der Ohrspeicheldrüse aus Leiche	„	†
9	Katshweka	Section	negativ, doch Impfversuch positiv	†
10	Mkashasha	Krankheitsverlauf, Drüsenentnahme	positiv	†
11	Tshawengwa	Krankheitsverlauf u. Section	„	†
12	Ratte 1	Section	positiv	in Hütten der Eingeborenen todt aufgefunden
13	„ 2	„		
14	„ 3	„		
15	„ 4	Impfversuch	positiv	
16	„ 5	„	„	
17	„ 6	„	„	
18	„ 7	„	„	
19	„ 8	„	„	
20	„ 9	Fütterungsversuch	„	
21	Hundsaffe 1	Impfversuch	„	
22	„ 2	„	„	
23	Ziege	„	„	
24	Schaf	„	negativ	
25	Hund 1	„	„	
26	„ 2	„	„	

Anhang.

Name	Beobachtung	Mikroskop. Untersuchungen auf Pestbacillen	Bemerkungen
Wetilgewa	Krankheitsverlauf	negativ	geheilt
Kabona	„	„	„

1. **Yungira**, Frau aus Bugandika, beobachtet vom 25. bis 27. XI. 1897. Gestorben.

Die weitaus grösste Mehrzahl der Bewohner von Bugandika war seit längerer Zeit aus ihren Hütten im Bananenhain wegen Verpestung des Hains in offenes Grasland ausgezogen. Nur einige Familien blieben im Haine wohnen, unter Anderem auch die der Frau Yungira. In der Nacht vom 23. zum 24. XI. erkrankte Yungira, nachdem sich bereits seit 2 Tagen die Schwellung einer linksseitigen Oberschenkeldrüse bemerkbar gemacht hatte, unter starkem Schüttelfroste mit hohem Fieber, Schmerzen im Kopfe, Rücken und hauptsächlich in der linken Leistengegend.

Die Frau war mit anderen Leuten lange Zeit gar nicht in Berührung gekommen, ein Pestfall in der nahen Umgebung der Hütte war nicht vorausgegangen. Die Hauptbeschäftigung der Frau bestand in letzter Zeit im Beackern eines dicht am Bananenhain gelegenen Feldstückes.

Fig. 1.

Die um 11 Uhr Vormittags des 25. XI. besuchte Frau mochte etwa 20 Jahre alt sein, war kräftig gebaut und gut genährt. Sie stützt beim Sitzen (nach Negerart mit untergeschlagenen Beinen) ihren Oberkörper mit den gegen den Boden gestemmten Armen, da sie sich sehr schwach fühlt. Die Gesichtszüge sind eingefallen und haben einen schwer leidenden, tief bekümmerten Ausdruck. Die Augen sind klar und lebhaft, gleich den Geistesfunctionen.

Unterhalb des linken Leistenbandes, im Oberschenkeldreieck, findet sich eine rundliche Vorwölbung, entsprechend einer auf Wallnussgrösse angeschwollenen, äusserst schmerzhaften Lymphdrüse. Ein Oedem der Haut, oder zuführende Lymphangitis ist nicht erkennbar. Andere oberflächliche Drüsen sind nicht befallen. Eine Milzvergrösserung ist nicht nachweisbar. Die Brustorgane bieten nichts Krankhaftes dar. Heute Morgen soll leichter Durchfall bestanden haben. Puls 120; seine Beschaffenheit entspricht etwa der Körpertemperatur von $40 \cdot 1^{0}$.

Ut aliquid fiat: Natr. bicarbon. $0 \cdot 5^{\text{grm}}$.

Zu Untersuchungszwecken wird Blut aus der Fingerkuppe entnommen.

25. XI. 5 Uhr Nachmittags. Die Kranke kommt aus dem inneren Theile der Hütte an den Eingang. Der Gang ist taumelnd, wie der eines Betrunkenen. Stat. idem.



Die Kranke willigt in eine Eröffnung der kranken Oberschenkeldrüse ein, verhindert aber schliesslich eine hinreichend tiefe Schnittführung. Der Schnitt war durch dickes, blutreiches Fettgewebe hindurch offenbar nur bis in die Drüsenoberfläche gedrungen. Von dem vorquellenden Blute werden Deckglaspräparate angefertigt.

Patientin erhält wiederum Natr. bicarbon. 0·5 grm. Nach Mitternacht zum 26. XI. soll sich plötzlich aus dem Schenkelschnitte eine grössere Menge hellen Eiters entleert haben.

Um 11 Uhr Vorm. des 26. XI. fühlte sich die Frau etwas wohler, ihr Aussehen war hoffnungsvoller, frischer (? trügerische Euphorie). Sie hatte keine Kopf- und Rückenschmerzen. Morgens hatte sie etwas Speise zu sich genommen. Bis 6 Uhr Nachm. war die Prostration stärker. Beim Versuche sich aufzurichten, trat Schwindel ein. Die Kranke klagt wieder über Kreuzschmerzen. Puls sehr beschleunigt, weich.

Nachts, in den Morgenstunden des 27. XI., starb Patientin (Fig. 1).

Die Leiche wurde bei Tagesanbruch beerdigt.

Mikroskopischer Befund: Fingerblut negativ; Schenkelblut positiv: in mehreren Präparaten vereinzelte charakteristische Pestbacillen. Daneben vereinzelte Kokken.

Diagnose: Drüsenpest.

	1	2
1897	26. XI.	27. XI.
	A. P.	A. P.
41		
40		
39		Nachts
38		
37		
36		

Fig. 2.

2. Kabintega, Sohn der Yungira, beobachtet am 26. XI. 1897. Gestorben Nachts zum 27. XI.

26. XI. 1897 11 Uhr Vorm. Kabintega, ein kräftiges, wohlgenährtes Kind von etwa 3 Jahren, soll ungefähr 8 Tage lang an „Fieber" leiden. Heute früh stellte sich eine schmerzhafte Anschwellung einer linken Schenkeldrüse ein.

Der Kranke klagt über starke Kopfschmerzen und heftige Beschwerden Seitens der geschwollenen linksseitigen Schenkeldrüse. Sie ist haselnussgross, äusserst empfindlich. Hautödem im Schenkeldreieck ist nicht ausgesprochen.

Am rechten Unterschenkel findet sich ein altes, flaches, vernachlässigtes Hautgeschwür. Der Puls des ungeberdigen Knaben ist sehr wechselnd. Im Uebrigen lässt sich nichts Krankhaftes nachweisen. Es gelingt, aus einem Fingereinstiche einige Blutausstrichpräparate zu gewinnen.

Im Laufe des Tages stellte sich Durchfall ein. Der Stuhl (6 Uhr Nachm.) dünn gehackert, mit viel schleimiger Zwischenmasse durchsetzt, seine Farbe intensiv gelb. Der Urin ist hell und reichlich.

Nachts zum 27. XI. trat Exitus ein (Fig. 2).

Die Leiche wurde bei Tagesanbruch beerdigt.



Mikroskopischer Befund des Fingerblutes positiv. Von drei Deckglaspräparaten zeigte eines vereinzelte typische Pestbacillen, zwei negativen Befund. Im Stuhle fanden sich keine Pestbacillen.

Diagnose: Drüsenpest.

3. Babietta Rugana, Frau aus Grugati, beobachtet vom 25. XI. 1897 an. Heilung.

25. XI. Babietta Rugana wohnt in Grugati, und zwar in dem an Bugandika grenzenden Theile (nicht weit von Yungira).

Seit 14 Tagen hatte sich in Grugati unter den Ratten eine grössere Sterblichkeit bemerkbar gemacht. Vor 3 Tagen erkrankte sie Nachts mit Kopfschmerz, Fieber (ohne Schüttelfrost) und mit einer empfindlichen Anschwellung der Unterkiefer- und Unterzungenspeicheldrüsen.

	4	5	6	7	8	9	10	
1897	25. XI.	26. XI.	27. XI.	28. XI.	29. XI.	30. XI.	1. XII.	
	A. P.	A. P.	A. P.	A. P.	A. P.	A. P.	A. P.	
41								
40								
39								
38								
37								
36								

Fig. 3.

25. XI. 1897 9 Uhr Vormittags. Die Kranke ist eine jung verheirathete Frau von etwa 16 Jahren, schwächlich gebaut. Ihr Gesichtsausdruck ist leidend. Der Hals wird steif gehalten. Die Unterkiefer- und Unterzungenspeicheldrüsen sind bretthart angeschwollen. Das Schlingen sehr erschwert. Die Mund- und Rachenschleimhaut ist entzündlich geröthet, besonders stark die Mandeln und ihre Umgebung. Die Zunge ist stark belegt. Die Halsdrüsen sind erbsengross. Lungen und andere Organe normal. Die Unregelmässigkeit des wechselvollen Pulses ist wohl auf die körperliche Anstrengung zurückzuführen, da Patientin nach dem Lager (8 Minuten weit) gekommen war.

Entnahme von Fingerblut und Speichel zu Deckglaspräparaten (Fig. 3).

26. XI. 12 Uhr Mittags. Patientin klagt über Schmerzen in beiden Brüsten. Die Stränge der Brustdrüsen sind fühlbar, hart, empfindlich. Die Schwellung der befallenen Speicheldrüsen nahm zu. Entnahme von Fingerblut.

27. XI. 3 Uhr Nachmittags. Die Schwellung der Speicheldrüsen lässt etwas nach. Die Schlingbeschwerden sind geringer.

29. XI. 10 Uhr Vorm. Heute Nacht schwoll eine linke Oberschenkeldrüse auf Kirschkerngrösse an und ist schmerzhaft. Hautödem besteht nicht. Die Kranke hatte an der linken Ferse eine alte Wunde gehabt, die vor ungefähr 10 Tagen „zugeheilt" war. Aus der von einem dünnen Häutchen überzogenen, darunter schwammigen Wundfläche wird ein grosser Sandfloh entfernt. Deckgläser mit Fingerblut.

30. XI. 10 Uhr Vorm. Die Speicheldrüsen sind weiter abgeschwollen, die befallene Oberschenkeldrüse, sowie die Brustdrüsen sind nicht mehr empfindlich. Das Allgemeinbefinden ist wesentlich gebessert.

1. XII. Die Kranke hat nahezu normale Temperatur. Sie fühlt sich noch schwach, im Uebrigen aber vollkommen wohl. Die Schwellung der Speicheldrüsen bildet sich immer weiter zurück. Die Schlingbeschwerden sind fast ganz geschwunden.

In der folgenden Zeit konnte ich mich wiederholt von der fortschreitenden Besserung im Befinden der Patientin bis zur vollkommenen Genesung überzeugen.

Bemerkung: Anzeichen von Elephantiasis konnte ich nicht vorfinden.

Bakterioskopischer Befund: Fingerblut vom 25. XI. positiv. In einigen Präparaten vereinzelt typische Pestbacillen. Eine Filaria sanguinis. Speichel vom 25. XI. negativ (gewöhnliche Mundbakterien). Fingerblut vom: 26. XI. negativ; 27. XI. eine Filaria sanguinis, sonst negativ; 29. XI. negativ; 10. XII. negativ (Blutplättchen in grossen Massen).

Diagnose: Drüsenpest.

4. Kikarukaa, Mann aus Grugati. Beobachtet am 1. XII. 1897. Exitus und Section am 2. XII.

Kikarukaa wohnte in Grugati, in dem Bugandika benachbarten Theile, dicht neben Babietta Rugana.

Vor 4 Tagen stiess er sich beim Gehen in freiem Felde, dicht an dem Zusammenstosse der beiden Bananenhaine, einen Holzsplitter in die linke Ferse, 2 Tage darauf, in der Nacht vom 29. zum 30. XI., erkrankte er, angeblich ohne voraufgegangene Krankheitsanzeichen, an hohem Fieber, das mit starkem Schüttelfroste einsetzte, mit Erbrechen und Schmerzen in der linken Leistengegend, zuerst proximal, dann auch distal des Poupart'schen Bandes. Hier konnte er eine geschwollene Lymphdrüse entdecken. Späterhin trat noch heftiger Kopfschmerz hinzu, und das Erbrechen wiederholte sich mehrmals.

Beim Besuche am 1. XII. 10 Uhr Vorm. kommt der kräftig gebaute, gut genährte Mann, dessen Alter ich auf 33 Jahre schätze, auf Händen und Füssen in den Vorraum der Hütte gekrochen. Er setzt sich auf den Boden mit nach vorn ausgestreckten Beinen und lehnt den Rücken gegen die Hüttenpfosten. Das Gesicht weist eine ernste, herbe, resignirte Miene auf, es wird öfters verzerrt, da die Schmerzen in der erkrankten Leistengegend stossweise heftiger werden.



Die linke Leistengegend ist ödematös, ihre Berührung äusserst schmerzhaft. Es lassen sich zwei auf Pflaumengrösse geschwollene Drüsen hindurchfühlen, je eine proximal und distal des Leistenbandes. Lymphangitische Streifen sind nicht zu erkennen. Die Milz ist nicht zu tasten, ihre Dämpfung nicht merklich vergrössert. Der ganze Unterleib ist auf Druck empfindlich. Brustorgane normal. Der Puls ist sehr beschleunigt, unregelmässig, mässig hoch und nur mässig gefüllt.

Entnahme von Fingerblut zur Untersuchung (Fig. 4).

Um 5 Uhr Nachmittags ist der Puls 108, regelmässiger als vorher, aber schwach und verhältnissmässig klein.

Mit Pravazspritze wird aus der geschwollenen Oberschenkeldrüse etwas Blut mit weisslich-flockiger Beimischung entzogen.

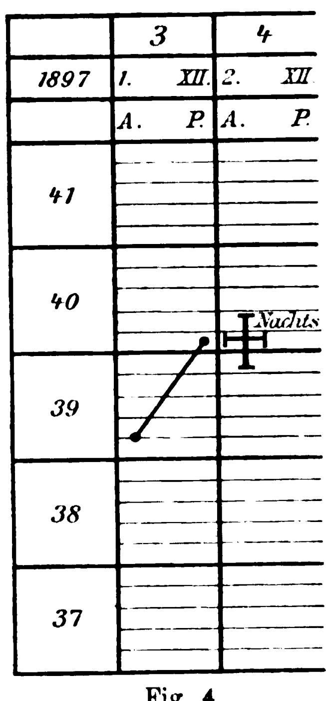


Fig. 4.

Nachts in den frühen Morgenstunden des 2. XII. verschied Patient.

Um 8 Uhr 30 Min. Abends konnte die Section vorgenommen werden.

Es besteht leicht lösliche Todtenstarre. Der Leib ist etwas aufgetrieben. Die linke Leistengegend ist verschwollen. Ein Schnitt dringt daselbst durch ein 1 cm dickes, blutreiches, succulentes, tiefgelbes Fettgewebe auf ein Packet angeschwollener Drüsen, deren Oberfläche und nächste Umgebung von starker Gefässfüllung und zahlreichen kleinsten Blutergüssen ein graurothes Aussehen hat. Sämmtliche Drüsen der Leisten- und Schenkelgegend sind geschwollen, einige bis zu Pflaumengrösse. Ihr Durchschnitt ist sehr blutreich, mit zahlreichen Hämorrhagieen besetzt. Die am stärksten geschwollenen Drüsen gehen im Inneren in Erweichung über; ihre Mitte ist gelblich-weiss verfärbt, breiig.

Das Fettgewebe ist tiefgelb, die Musculatur dunkel. Die Bauchhöhle enthält eine trübseröse Flüssigkeit in reichlicher Menge. Das parietale Bauchfell weist etliche Petechieen auf. Einige Verwachsungen von Darmtheilen mit der vorderen Bauchwand lassen sich leicht lösen.

Die Venen vom Magen und Darm sind strotzend gefüllt, besonders die der Darmtheile an der Bauhin'schen Klappe. Die Umgebung der Milz ist gleichmässig blutig-serös, nahezu sulzig durchtränkt. Die derb und prall sich anfühlende Milz ist 14 cm lang, 10 cm breit, 3·5 cm dick. Ihre Oberfläche ist dunkel und lässt zahlreiche, stark dilatirte Gefässe und kleine Hämorrhagieen erkennen. Die Schnittfläche der Milz ist tief dunkel rothbraun, blutreich. Balkengewebe und Malpighi'sche Körperchen erkennbar.

Die Nieren sitzen gleichfalls in blutig-serös durchtränktem Gewebe. Ihre Kapsel ist morsch, reisst leicht ein. Die Nieren sind dunkel, prall, 10 cm lang, 5·5 cm breit, 3 cm dick. Rinden- und Pyramidenschicht gleichmässig hyperämisch.



Die Leber besitzt eine glatte, braunrothe Oberfläche mit stellenweise diffus ausklingender, gelblicher Verfärbung. Auf dem Schnitte ist die Leber stark gelblich verfärbt, ihre Gefässe stark gefüllt.

In der Darmschleimhaut findet sich eine stärkere Gefässfüllung um die Bauhin'sche Klappe herum, im Blinddarme auch einige Petechien.

Die Lymphdrüsen des Gekröses sind nicht erkrankt.

Der Herzbeutel enthält eine grössere Menge leicht blutig verfärbter, seröser Flüssigkeit. Im Uebrigen bieten die Brustorgane nichts Krankhaftes.

Bakterioskopischer Befund: Fingerblut vom 1. XII. negativ. Blut mit flockiger Beimischung aus der erkrankten Leistendrüse vom 1. XII. positiv, enthält mässig viele typische Pestbacillen. Leistendrüsen, Milz, Nieren und Leber enthalten sämmtlich Reinculturen von Pestbacillen. In der Milz finden sich neben den typischen Pestbacillen viele keulen- und hantelförmige Involutionsformen vor, in den Leistendrüsen viele kurze, rundliche, kokkenähnliche Formen.

Zwei Impfversuche mit Ratten (Ratte 4 und 5) fielen positiv aus.

5. Kabikumera, Mann aus Kitobo. Section am 22. XII. 1897 9 Uhr 30 Min. Vormittags.

Kabikumera hatte sich, wie angegeben wird, kürzlich einen kleinen Holzsplitter oder Dorn in den linken Fuss getreten. 6 Tage darauf erkrankte er unter hohem Fieber an einer schmerzhaften Anschwellung der linken Leistendrüsen. Krankheitserscheinungen Seitens der Brust und des Darmes sollen nicht bestanden haben. Er verschied nach 3tägigem Krankenlager gestern, den 21. XII. Nachmittags.

Die in Todtenstarre befindliche Leiche des etwa 28jährigen Mannes verbreitet einen widerlichen Fäulnissgeruch.

Der Körperbau ist kräftig, der Ernährungszustand gut.

In der linken Leistengegend ist die Haut ödematös. Es lässt sich ein geschwollenes Drüsenpacket hindurchfühlen. Auf den Einschnitt zeigt sich zunächst eine tief gelbe Fettschicht mit starker Gefässfüllung, darunter ein stark hyperämisches, von zahlreichen Hämorrhagieen durchsetztes Zellgewebe von grau- und schwarz-roth marmorirtem Aussehen. Darin eingebettet liegt das Packet der Lymphdrüsen, die sämmtlich geschwollen sind. Die grösste kommt an Umfang einer kleinen Pflaume gleich. Die stärker befallenen Drüsen sind auf dem Durchschnitte weisslich-gelb, matschig, erweicht, in Bildung kleiner, bereits mit einander zusammenfliessender Eiterherde begriffen. Die schwächer betheiligten Drüsen sind von der Grösse eines Pflaumenkerns und haben stark hyperämische, rothgraue Schnittfläche, vielfach mit Petechien.

Anderweitige äussere Lymphdrüsen sind nicht erkrankt.

Die Bauchhöhle enthält eine fleischwasserfarbene Flüssigkeit in geringer Menge. Die Serosa des Darmes zeigt gleichmässige Hyperämie leichten Grades. Die grösseren Venen des Magens sind strotzend gefüllt.

Die Milz ist beträchtlich vergrössert. Ihr Gewebe ist sehr mürbe und zerreisslich, saftreich, ihre Farbe dunkelrothbraun. Das Netzwerk ist nur schwer zu erkennen. Die Malpighi'schen Körperchen stellen stecknadelkopfgrosse, hyaline Körperchen dar.



Die Kapseln der Nieren sind mit deren Oberfläche verwachsen. In ihr finden sich viele Petechien, bis zum Umfange einer Erbse. Im Schnitte zeigen Rinde und Markstrahlen hyperämische Streifung, sowie zahlreiche, weit klaffende Schnittöffnungen von Blutgefässen.

Das Nierenbecken ist, gleich dem umgebenden Gewebe, leicht hyperämisch.

Die pralle derbe Leber ist nicht vergrössert. Ihre Farbe ist rothbraun, mit Uebergängen zur weisslich-gelben Verfärbung der Fettleber. Der Schnitt zeigt dieselbe Verfärbung. Die Läppchen sind verwischt. Die Gallenblase ist mässig gefüllt mit einer dickflüssigen, flockigen Galle von gelblich-olivengrünlicher Farbe.

Die Harnblase ist mit trübem Urin mässig stark gefüllt. Ihre Schleimhaut ist geschwellt, röthlichgrau, dick mit Schleim belegt.

Im Herzbeutel blutig-seröse Flüssigkeit. Herz stark gefüllt. Lungen normal.

Bakterioskopischer Befund: positiv. In Leistendrüsen vereinzelte typische Pestbacillen. In der Milz mässig viele Pestbacillen, darunter viele rundlich, kokkenähnlich. In Nieren vereinzelte Pestbacillen. Im Blute (aus Hautgefässen (Fäulnissbakterien). Daneben einzelne Pestbacillen. Ascites negativ.

Diagnose: Drüsenpest.

Die Impfung einer Ratte (6) war positiv.

6. Ngonzi,[1] 11jähr. Mädchen aus Grugati. Section am 26. XII. 1897 11 Uhr Vormittags.

Wohnte im westlichen, an Bugandika grenzendem Theile von Grugati.

Vor 2 Tagen Abends mit einem starken Schüttelfroste und Fieber erkrankt. Bald darauf starke Kopfschmerzen, welche sie zu lauten Klagen veranlassten. Auch soll der Leib etwas angeschwollen und schmerzhaft gewesen sein. Die Kranke war sehr unruhig. Sie musste von den Angehörigen heute, am Morgen des 3. Krankheitstages, an der Hand geführt, aus der Hütte gebracht werden. Kaum war sie in die Hütte zurückgekehrt, da trat der Tod ein.

An der Leiche des wohlgenährten Mädchens ist nichts Auffälliges zu bemerken, namentlich keine Verletzungen. Nur in der linken Leistengegend ist unterhalb des Bandes eine wallnussgrosse Drüse zu fühlen. Rechterseits sind die Leistendrüsen kirschkerngross. Achsel- und Ellbogendrüsen sind nicht zu fühlen. Der Schnitt in die Gegend der linken Leistendrüsen dringt durch fingerdickes, normales Fettpolster auf dunkelrothes Zellgewebe, und die darin eingebettete grau-rothe, von einem dichten Netz stark ausgedehnter Gefässe überzogene, wallnussgrosse Lymphdrüse. Auf dem Schnitte sieht die Drüse rothgrau aus und ist von kleinen hämorrhagischen Herden durchsetzt. Die Gefässe des Netzes und Darmes sind stark gefüllt; neben den grösseren Venen des Gekröses flache Hämorrhagieen bis zum Durchmesser

[1] Nachstehendes Sectionsprotocoll, sowie die Krankengeschichte von Mkashasha (Nr. 10) sind von Geheimrath Koch (a. a. O.) bereits veröffentlicht, werden jedoch hier der Vollständigkeit wegen wiedergegeben.

Nothwendiger Weise werden auch weiter unten mehrfach Stellen mit wörtlicher Uebereinstimmung mit citirtem Vortrag über Bubonenpest vorkommen.



von $0 \cdot 5^{cm}$. Auch unter der Serosa des Darmes finden sich solche Hämorrhagieen. Die Milz ist sehr gross, auf dem Durchschnitte dunkel, weich, mit vielen grauen, hirsekorngrossen Knötchen. Nieren sehr blutreich, ebenso die Leber. Auf der Darmschleimhaut starke Injection der kleinsten Gefässe und Hämorrhagieen. Von der Leistengegend bis zur Wirbelsäule beiderseits eine Kette von geschwollenen Lymphdrüsen, welche in ein schwarzrothes, blutig durchsetztes und gequollenes Zellgewebe eingebettet sind. Alle diese Drüsen sind dunkelroth und zum Theil von Hämorrhagieen durchsetzt. An den übrigen Organen nichts Auffallendes zu bemerken.

Bakterioskopischer Befund: In Leistendrüsen, Leber, Nieren, Milz und Mesenterialdrüsen typische Pestbacillen. Besonders zahlreich in der Milz, in welcher stellenweise mehr Pestbakterien als Zellelemente zu sehen sind, sowie auch in der Leistendrüse. Viele rundliche, kokkenähnliche Formen.

Diagnose: Drüsenpest.

7. Tinabo, Mann aus Grugati. Beobachtet am 9. I. 1898. Exitus 10. I.

9. I. 1898 11 Uhr Vorm. Tinabo, ein Mann von schätzungsweise 28 Jahren, wohnhaft zu Grugati, erkrankte vor 2 Tagen mit Klopfen in den Schläfen, Kopfschmerzen und Appetitlosigkeit. In der darauf folgenden Nacht stellte sich leichter Durchfall und eine schmerzhafte Anschwellung der rechten Leistendrüsen ein. Heute früh starkes Frösteln.

	3		4	
1898	9.	I.	10.	I.
	A.	P.	A.	P.
41				
40				
39			Nachts	
38				
37				
36				

Fig. 5.

Der kräftig gebaute, gut genährte Mann kommt auf Händen und Füssen an den Hütteneingang gekrochen. Beim Versuche aufzustehen taumelt er. Sein Gesichtsausdruck ist ernst und besorgt. Sein Körper ist von alter Krätze und Kratzeffecten, sowie von dunklen syphilitischen Hautnarben besät. An den Füssen zahlreiche alte, schwammig-atonische, von schmierigen Schorfen bedeckte Hautgeschwüre. Die Haut in der rechten Leistengegend ist teigig geschwollen. Eine Vorwölbung distal des rechten Leistenbandes rührt von einer wallnussgrossen, äusserst empfindsamen Schenkeldrüse her. Andere Drüsen der Umgebung sind kirschengross. In der rechten Achselhöhle sind zwei leicht angeschwollene, druckempfindliche Drüsen zu fühlen.

Die Milz ist nicht zu fühlen, ihre deutliche Dämpfung klein. Der Leib ist druckempfindlich. Lungen und Herz gesund. Puls 120, mässig hoch, weich. Der Kranke erhält auf Wunsch ein Brechmittel (Tartar. stib.).

Blutentnahme aus Finger. Entnahme von Blut, vermischt mit Drüsenflüssigkeit, aus der rechten grossen Leistendrüse mit Pravazspritze (Fig. 5).

Um 5 Uhr 30 Min. Nachm. ist der Puls wieder 120, aber kleiner und schwächer, etwas ungleich. Der Kranke fühlt sich etwas wohler (Euphorie!), angeblich durch die Wirkung des Brechmittels.



Nachts zum 10. I. Exitus.

Section, sowie auch Drüsenentnahme aus der Leiche, von der Angehörigen abgeschlagen.

Bakterioskopischer Befund: Fingerblut negativ. Schenkeldrüsenblut und -Flüssigkeit reichlich viele typische Pestbacillen.

Diagnose: Drüsenpest.

8. Kitambarra, Mann aus Bugandika. Entnahme der Parotis aus der Leiche am 13. I. 1898.

Nach Angabe der Angehörigen war bei dem in Bugandika wohnhaften Manne 7 Tage vor seinem Tode unter hohem Fieber eine sehr schmerzhafte Anschwellung der linken Gesichtsseite aufgetreten. Krankheitserscheinungen, die auf Betheiligung anderer Drüsen oder der Brust- und Unterleibsorgane hingedeutet hätten, waren nicht vorhanden. Am 13. I. 1898 früh Morgens trat der Tod ein.

Die Leiche des etwa 33 Jahre alten Mannes befindet sich in dürftigem Ernährungszustande. Kopf, Gesicht und Hals sind linkerseits stark verschwollen. Die Ohrspeicheldrüse hebt sich stark hervor und ist prall anzufühlen. Die linke Unterkieferspeicheldrüse ist mässig geschwollen, bretthart.

Ein Schnitt in die Parotis durchdringt grauröthliches, blutreiches Gewebe, sodann die vergrösserte Drüse. Diese ist auf den Schnitt theils grauröthlich marmorirt, saftig, blutreich, mit vielen Petechien, theils von schmierig-weisslichen Erweichungsherden durchsetzt.

Die Section musste auf die Parotis beschränkt bleiben.

Bakterioskopischer Befund: Ausstrichpräparate der Parotis enthielten eine dicht gesäte Reincultur von Pestbacillen. In Schnitten liegen die Pestbakterien in den Lymphspalten.

Diagnose: Drüsenpest (Bubo der linken Ohrspeicheldrüse).

9. Katshweka, Frau aus Bwera. Section am 8. II. 1898 12 Uhr Mittags.

Krankheitsdauer angeblich 2 Tage. Weiteres unbekannt. Der Tod trat ein am 7. II. Nachmittags.

Leiche einer etwa 27 Jahre alten, kräftig gebauten und gut genährten Frau. Beträchtliche Leichenstarre. Intensiver, fader Leichengeruch. Aus der Nase kriecht ein Spulwurm. Aus den Geschlechtstheilen quillt eiterartiger Ausfluss. In der rechten Leistengegend sind geschwollene Drüsen zu fühlen. Eine Schwellung oder Vorwölbung der Haut ist nicht da. Das durchschnittene Fettpolster ist blutreich, die Lymphdrüsen im Schnitte grauroth, theilweise tiefroth gefleckt, marmorirt, bis kirschengross. In der linken Leistengegend ist das Fettpolster ganz wenig hyperämisch, die Drüsen nur wenig vergrössert, auf dem Schnitte grauroth. Die grösseren Venen des Darmes, vor Allem des Magens, sind stark gefüllt. Im Mesocolon der linken Flexur einige linsengrosse Lymphdrüsen; einige grössere in den Bauchfellfalten zwischen Milz, linker Niere und Pankreas. Stärkere Hyperämie der Nierenbecken beiderseits. Milz, Nieren und Leber sind durch hochgradige Fäulniss stark verändert. Die dicke flockige Galle ist ockergelb mit einem Stich in Weinhefefarbe. Die Schleimhaut des gesammten Verdauungscanales ist hyperämisch. In der Schleimhaut vom Magen, Blinddarm und Wurmfortsatz kleine Hämorrhagieen. Eine mässige Lymphdrüsenschwellung setzt

sich rechterseits unter dem Leistenbande auf die Drüsen der Psoasfurche fort. Links ist nur eine Drüse ventral des Leistenbandes mässig vergrössert.

Die Harnblase enthält eine geringe Menge trüben Urins. Ihre Schleimhaut zeigt hyperämische Fleckung.

Im Herzbeutel blutig-seröse Flüssigkeit. Linke Herzhälfte stark gefüllt. An Lungen nichts Auffälliges.

Bakterioskopischer Befund negativ. Thierversuche positiv. In Leistendrüsen, Milz und Nieren konnten nur Fäulnissbakterien nachgewiesen werden, nebst vielen undeutlich gefärbten, zweifelhaften Bakterien. Hingegen war die Impfung von 2 Hundsaffen und einer Ziege positiv (s. u.). Die Impfung zweier Hunde und eines Schafes blieb negativ.

Diagnose: Drüsenpest.

Eine zweite, aus Bwera stammende Leiche kam nach der vorigen zur Section.

Ein etwa 15jähriges Mädchen, das 2 Tage lang an hohem Fieber und einer schmerzhaften Entzündung der Leistendrüsen erkrankt war, war am voraufgegangenen Nachmittage verstorben.

In der rechten Leistengegend fand sich eine kirschengrosse Drüse mit graurother Schnittfläche. Die benachbarten Drüsen waren in geringem Grade miterkrankt. Eine Drüse ventral des Leistenbandes war bohnengross, ihre Umgebung und die Schnittfläche stärker hyperämisch.

Im Magen und Blinddarme einige Petechien. Im Uebrigen waren alle Organe bereits stark von Fäulniss ergriffen.

Nach dem anatomischen Befunde und den Angaben über den Krankheitsverlauf lag hier offenbar Drüsenpest vor, doch fanden sich in den Organen nur Fäulnissbakterien, sowie viele blass und unregelmässig gefärbte Stäbchen unbestimmter Art.

10. Mkashasha, Frau aus Kitobo. Beobachtet vom 13. II. bis 15. II. 1898. Exitus.

Vor Kurzem erst waren die Bewohner des Bananenhaines Kitobo aus ihren Hütten in der Steppe, wohin sie wegen der Rubwunga (= Pest) geflohen waren, nach dem Bananenhain zurückgekehrt. Bald darauf stellte sich unter den Ratten daselbst eine grosse Sterblichkeit ein. Viele Leute zogen nun sofort wieder in's offene Grasland zurück. Ein Theil blieb aber im Haine, darunter die Frau Mkashasha. Mit Kranken ist sie angeblich nicht in Berührung gekommen.

Vor 2 Tagen erkrankte sie Nachts mit Schüttelfrost und hohem, anhaltendem Fieber. Am anderen Morgen fanden sich die Drüsen in der linken Leistengegend angeschwollen und schmerzhaft. Hochgradige Schwäche und Hinfälligkeit, sowie Appetitlosigkeit traten hinzu. Sonst keine Krankheitssymptome, namentlich kein Husten oder Durchfall.

Bei der Untersuchung am 13. II., 4 Uhr 30 Min. Nachm. zeigte sich die 26jährige, normal entwickelte Frau äusserst schwach; sie kann sich nur rutschend fortbewegen und vermag nicht längere Zeit aufrecht zu sitzen. Der Gesichtsausdruck ist ängstlich besorgt. In der linken Leistengegend sind oberhalb des Leistenbandes mehrere geschwollene Drüsen durchzufühlen,



deren grösste den Umfang einer Pflaume besitzt. Die Haut darüber ist nicht ödematös. Druck auf die Drüse ist sehr schmerzhaft. Auch in der rechten Leistengegend ist eine bohnengrosse Drüse zu fühlen, ferner eine gleich grosse links am Halse. Ueber den Lungen normales Athmungsgeräusch. Auch sonst keine Veränderungen an den inneren Organen nachzuweisen. Puls sehr frequent, klein.

Blutentnahme aus dem Finger.

Am 14. II. (11 Uhr 45 Min. Vormittags), dem 4. Krankheitstage, noch starke Schmerzen in der Leistengegend, leichter Durchfall. Tags vorher wurde Tartar. stibiat. (ut aliquid fiat) verabreicht. Sonst unveränderlicher Zustand.

Puls 140, klein, weich.

	3	4	5	6	
1898	13. II.	14. II.	15. II.	16. II.	
	A. P	A. P	A. P	A. P	
41					
40					
39			Gegen 7a		
38					
37					

Fig. 6.

Am 5. Krankheitstage ist Patientin Morgens sanft entschlafen (Fig. 6).

Aus der Leiche konnten nur die kranken Leistendrüsen entnommen werden; dieselben waren auf dem Durchschnitte grauroth und von Hämorrhagieen durchsetzt.

Bakterioskopischer Befund: Die Drüsensubstanz erweist sich als fast ganz aus einer Reincultur von Pestbakterien bestehend. Im Fingerblute ganz vereinzelte kleine und mittelgrosse, breitrandige Malariaringe. Sonst negativ.

Der Impfversuch einer Ratte (7) fiel positiv aus.

Diagnose: Drüsenpest.

11. Tshawengwa, Frau aus Grugati. Beobachtet am 18. II. 1898. Exitus 19. II. Section.



Die etwa 18jährige Frau wohnte wegen des herrschenden Rattensterbens seit längerer Zeit ausserhalb des Haines Grugati, betrat ihn aber täglich.

Vor 2 Tagen, in der Nacht zum 17. II., erkrankte sie unter Schüttelfrost mit Fieber und darauf folgender schmerzhafter Anschwellung der linken Leistendrüsen.

Durchfall und auch Unterleibsbeschwerden werden geleugnet.

Bei der Untersuchung am 28. II. 5 Uhr Nachm. ist die kräftig veranlagte Frau sehr hinfällig. Ihre Gesichtszüge sind schwer leidend. Unterhalb des linken Leistenbandes eine halb-apfelgrosse Vorwölbung der teigig geschwollenen Haut durch ein Drüsenpacket. Berührung ist äusserst schmerzhaft. Andere zugängliche Drüsen sind nicht ergriffen. Milzdämpfung 3 Finger breit, bis an den Rippenbogen gehend. Leib aufgetrieben. Die Kranke wehrt die augenscheinlich schmerzhafte Betastung ab. Brustorgane, anscheinend gesund, können bei der mürrischen Frau nicht genauer untersucht werden. Temperatur 40°. Puls schlecht, unregelmässig, äusserst frequent, niedrig und weich. Von der Kranken strömt ein intensiver, eigenthümlich muffiger Geruch aus, welcher dem gewöhnlichen, bei fieberhaften Zuständen verstärkten Negergeruch nicht entspricht. Blutentnahme aus Finger gestattet. In der folgenden Nacht, in den frühesten Morgenstunden zum 19. II. 1898, verschied Patientin. Section 11 Uhr Vormittags.

Schnitt im linken Oberschenkeldreiecke durch die ödematöse Haut und hyperämisches succulentes Fettpolster in das Packet geschwollener Drüsen, deren grösste einer Wallnuss gleichkommt. Ihre Oberfläche ist mit strotzendem Gefässnetze und zahlreichen Petechien bedeckt. Die Schnittfläche der Drüse ist sehr blutreich succulent von dunkelgraurother Farbe; in der Mitte ein schwarzer Bluterguss. Durchschnitt der benachbarten Drüsen gleichmässig grauroth. In der eröffneten Leibeshöhle liegt das sehr blutreiche Netz vor. Im Mesocolon einige linsengrosse, grauröthliche Drüsen, ferner, mehr nach der Wurzel zu, eine Anzahl haselnussgrosser, harter, gelber, verkäster Drüsen. Alle grösseren Gefässe von Magen und Darm sind stark gefüllt. Fleckenhafte Hyperämie kleinerer Gefässe in Serosa des Magens und des zusammengezogenen Dünndarmes. Milz vergrössert, dick, derb. Auf der Vorderfläche zwei strahlig eingezogene Narben. Schnittfläche braunroth, Balkengewebe erkennbar. Die Malpighi'schen Körperchen stellen hyaline Körnchen dar. Nierenkapseln mit Nierensubstanz verwachsen. Nierenoberfläche dunkelroth gefleckt, Gefässe stark gefüllt.

Rindenschicht und mehr noch die Markstrahlen zeigen Hyperämie mit starker blutiger Streifung. Beide sind etwas verbreitert.

Das Nierenbecken ist beiderseits blutig-serös durchtränkt. Die Leber ist blutreich, turgescent, neigt zu Fettleber. Die Galle ist oliv-ockergelbbraun. Die grauröthliche Magenschleimhaut ist von zähem Schleime bedeckt, im Pförtnertheile von hanfkornbreiten frischen Petechien übersät. Im Dünndarme ein Bandwurm. Speisebrei gelbgrau, dünn. Schleimhaut nach unten zu zunehmend hyperämisch. In dem untersten Theile treten, nach der Bauhin'schen Klappe zu, immer dichter werdende Petechien von Linsengrösse auf; sie sind besonders stark und dicht entwickelt um die geschwollenen Drüsenhaufen. Die Schleimhaut des Dickdarmes ist in seiner ganzen Länge hyperämisch, geschwollen, zumal auf der Höhe der Falten und bis zum Enddarm hin von zahlreichen frischen hanfkorngrossen Hämorrhagien durch-



setzt, deren einzelne zu oberflächlichen Substanzverlusten geführt haben. Im Rectum besteht einfacher Katarrh. Im S. Romanum ein grösseres schleimiges Klümpchen, das aus stecknadelkopfgrossen, blutig-glasigen Körnchen und einer blutig-eitrigen Zwischenmasse zusammengesetzt ist. Harnblase hyperämisch, Geschlechtsorgane ebenfalls. Im Herzbeutel blutig-seröse Flüssigkeit. Herz stark gefüllt. Die Pleurahöhlen enthalten jede gegen $^3/_4$ Liter serösen Ergusses. Lungen lufthaltig, nicht verändert.

Bakterioskopischer Befund: Im Fingerblute vom 18. II. reichlich typische Pestbacillen; viele kleine Kettchen. Im Blute aus Hautschnitt der Leiche viele Pestbacillen, stellenweise recht dicht; einzelne Kokken. In Milz und Leistendrüsen massenhaft Pestbacillen; Reincultur in dichter Aussaat. Im Schleimklümpchen aus S. Romanum viele Pestbacillen; andere Bakterien.

Eine gefütterte Ratte (9) und eine geimpfte (8) starben an Pest.

Diagnose: Drüsen- (und Darm-) Pest.

12. Ratte 1. Am 21. XI. 1897 gegen Abend in einer Hütte zu Grugati von den Bewohnern todt aufgefunden, am 22. XI. früh eingeliefert.

Milz, Leber und Nieren sehr blutreich. Darmvenen stark gefüllt. In Pleurahöhlen viel blutig-seröse Flüssigkeit. Costale Blutgefässe stark gefüllt. Lungen wenig lufthaltig. Eine rechte Leistendrüse ist etwa doppelt hanfkorngross. Oberfläche und Schnitt weisen starke Gefässinjection auf, desgleichen das Zellgewebe beider Leistengegenden und der rechten Achselhöhle. In Milz, Leber, Nieren und Lymphdrüsen massenhafte Pestbacillen. Daneben einige Fäulnisserreger.

Im Herzblute zahlreiche Pestbacillen, nur wenige Fäulnisserreger. Im pleuritischen Exsudate einzelne Pestbacillen und Fäulnisserreger.

Diagnose: Pest.

13. Ratte 2. In bewohnter Hütte zu Grugati am 23. XI. 1897 verendet aufgefunden und alsbald eingeliefert.

In linker Leistengegend Zellgewebe sehr hyperämisch, grauröthlich. Eine linsengrosse Drüse ist von stark dilatirtem Gefässnetze und feinsten Petechien überdeckt. Im Schnitte erscheint die Marksubstanz tiefroth. Zellgewebe der linken Achselhöhle blutig-serös durchtränkt. Eine Achseldrüse ist hanfkorngross, hyperämisch. Alle Organe der Bauchhöhle sind sehr blutreich.

In Lymphdrüsen, Milz, Nieren und Herzblut Reincultur von Pestbacillen.

Diagnose: Pest.

14. Ratte 3. In einer Hütte der Bananenhaine von Kifumbiro am 22. I. 1898 todt aufgefunden.

Sämmtliche innere Organe zeigen starke Hyperämie.

Ausstrichpräparate der Milz bestehen fast nur aus einer Reincultur von Pestbacillen.

Diagnose: Pest.

15. Ratte 4. Geimpft am 1. XII. 1897 6 Uhr Nachmittags mit Blut aus Leistendrüse des Kikarukaa in die rechte Brustseite.

Am 3. XII. Nachmittags verendet.

Das Unterhautzellgewebe der rechten Brustseite ist nach der Achselhöhle zu blutig durchtränkt. In der Bauchhöhle heller Ascites.



In der Serosa des Magens eine kleine Stelle mit Petechien. Alle Bauchvenen stark gefüllt. Milz dunkel, prall, matsch. Nieren und Leber sehr blutreich. In den Brusthöhlen reichlich seröse Flüssigkeit. Rechte Herzhälfte, sowie alle grossen Venen stark gefüllt.

Milz, Niere und Hoden enthalten Reincultur von Pestbacillen.

16. Ratte 5. Am 1. XII. 1897 6 Uhr Nachmittags mit Blut aus Leistendrüse des Kikarukaa im linken Oberschenkel geimpft.

Am 4. XII. früh verendet.

Unterhautzellgewebe der linken Leistengegend und der linken Bauchseite blutig-serös, in der linken Achselhöhle serös durchtränkt.

Lymphdrüsen an beiden Stellen hanfkorngross. Alle Organe der Bauchhöhle sind sehr blutreich. In den Pleurahöhlen seröse Flüssigkeit. Herz stark gefüllt, besonders die rechte Hälfte. Lungen grösstentheils hypostatisch.

In Milz, Nieren, Leber und Herzblut Reincultur von Pestbacillen.

17. Ratte 6. Am 22. XII. 1897 4 Uhr Nachmittags mit Milz von Kabikumera in die rechte Flanke geimpft.

Nachts zum 24. XII. verendet.

Beträchtliche Leichenstarre. Die rechte Achselhöhle enthält blutig unterlaufenes Zellgewebe. Wundränder schmierig. Starker Blutreichthum aller Organe. Petechien in Nierenoberfläche und Serosa der Tuben. Im Herzbeutel und den Pleurahöhlen blutig-seröse Flüssigkeit. Herz, namentlich rechte Hälfte, stark gefüllt.

In der Milz Pestbacillen; daneben Fäulnissbakterien.

18. Ratte 7. Am 15. II. 1898 4 Uhr Nachmittags mit Lymphdrüse von Mkashasha in die linke Kreuzbeingegend geimpft.

Am 19. II. früh verendet.

Impfstelle missfarben. Starke Gefässfüllung. Eine linke Leistendrüse ist entzündet. Milz und Nieren hyperämisch. In den Brusthöhlen schwach fleischwasserfarbener Erguss.

In Milz Reincultur von Pestbacillen.

19. Ratte 8. Am 19. II. 1898 2 Uhr Nachmittags mit Milz von Tshawengwa in die rechte Brustseite geimpft.

Am 20. II. 4 Uhr früh verendet.

Unterhautzellgewebe der rechten Brustseite vom Impfschnitte nach der Achselhöhle zu entzündet; daselbst eine angeschwollene Drüse.

In Milz und Achseldrüsen Reincultur von Pestbacillen.

20. Ratte 9. Gefüttert am 19. II. 1898 2 Uhr Nachmittags mit Milz von Tshawengwa.

Am 22. II. früh verendet.

Milz und Nieren hyperämisch. In Herzbeutel und Pleurahöhlen seröses Exsudat. Starke Füllung der grossen Venen.

In der Milz zahlreiche Pestbacillen.

21. Hundsaffe 1 (Kynocephalos Langheldi). Am 9. II. 1898 früh mit Milz von Katshweka in die rechte Brustseite geimpft.

Am 21. II. 1898 früh verendet.



Impfstelle verklebt, trocken. In den Achselhöhlen beiderseits eine über erbsengrosse Lymphdrüse. Auf der Milzoberfläche hanfkorngrosse Petechien, ebenso in der Serosa des Dickdarmes. Einige Mesocolondrüsen sind geröthet, erbsengross. Herz stark gefüllt.

In der Milz zahlreiche Pestbacillen; daneben andere Bakterien.

22. Hundsaffe 2. Geimpft wie voriger, am 9. II. 1898.

Am 17. II. Mittags verendet.

Impfstelle in der rechten Brustseite trocken. Von ihr aus geht ein hyperämischer Streifen im Unterhautzellgewebe nach der Achselhöhle. Grosses Netz hyperämisch. Lymphdrüsen des Mesocolons bis linsengross, hyperämisch. Milz und Nieren prall, blutreich. Im linken Nierenchylus eine erbsengrosse Lymphdrüse. Im Herzbeutel blutig-seröse Flüssigkeit. Herz stark gefüllt.

In Milz und Nieren Reincultur von Pestbacillen.

23. Ziege. Geimpft am 9. II. 1898 mit Milz von Katshweka. Blieb anscheinend gesund.

Am 24. II. getödtet.

Von der Impfstelle in der rechten Brustseite geht leichte Hyperämie des Zellgewebes nach der Achselhöhle hin, woselbst sich einige, über erbsengrosse, blasse Lymphdrüsen mit breiig-eitrig zerfallendem Marke vorfinden.

Milz klein, Nieren hyperämisch.

Bakterioskopischer Befund: In den Ausstrichpräparaten von Milz stellenweise typische Pestbacillen.

24, 25, 26. Schaf, Hund 1 und 2. Mit Milz von Katshweka am 9. II. 1898 in die Brusthaut geimpft. Blieben gesund.

Am 25. II. getödtet.

Impfstellen verklebt, trocken. Keine ausstrahlende Entzündung des Zellgewebes. An Organen nichts Auffälliges.

Bakterioskopischer Befund in Milz und Drüsen bei allen negativ.

Anhangsweise lasse ich zwei beobachtete Krankheitsfälle mit Ausgang in Genesung folgen, die bakterioskopisch zwar nicht als Pest festgestellt werden konnten, an deren klinischer Diagnose aber nicht zu zweifeln ist.

1. Watilyewa, Frau aus Kashasha. Beobachtet am 17. XII. 1897.

Die 30jährige Frau, O-para, wohnt seit 5 Monaten in der sumpfigen Steppe am Ngonoflusse, kam jedoch bis kurze Zeit vor ihrer Erkrankung oft nach dem Bananenhain Kashasha, um dort Bananen zu schneiden.

Vor 15 Tagen stellte sich Schüttelfrost, hohes Fieber und eine schmerzhafte Anschwellung einer rechten Leistendrüse ein. 2 Wochen lang vorher litt sie schon an Appetitlosigkeit und kolikartigen Leibschmerzen, die nach Auftreten der Drüsenschwellung schwanden. Vor jetzt 4 Tagen schwoll auch linkerseits eine Leistendrüse an.

Die abgemagerte Frau liegt mit ängstlich und schmerzhaft verzerrten Gesichtszügen auf dem Rücken, die Kniee sind angezogen. Milzvergrösserung nicht nachweisbar. Oberhalb des rechten Leistenbandes eine wallnussgrosse Drüse, hart, wenig schmerzhaft. In gleicher Lage links gleichfalls eine hart



sich anfühlende haselnussgrosse Drüse. Beiderseits nur sehr geringes Hautödem. Weiter liegt in der Achselhöhle eine haselnussgrosse, nur bei Druck wenig schmerzhafte Drüse. Die Ellbogendrüsen sind beiderseits pflaumenkerngross, wenig druckempfindlich. Puls um 90. Auf Wunsch wird ein Brechmittel (Tartarus stibiat.) verabreicht. Mit Pravazspritze wird eitriges Blut zur Anfertigung von Präparaten aus Leistendrüse entnommen.

18. XII. 10 Uhr 30 Min. Vorm. Allgemeinbefinden schlechter. Puls 84, regelmässig, aber klein. Athmung stridorös. Spiritus rectificatus in Bananensaft.

	15	16	17	18	19	20	21	22
1898	17. XII.	18. XII.	19. XII.	20. XII.	21. XII.	22. XII.	23. XII.	24. XII.
	A. P.	A. P.	A. P.	A. P.	A. P.	A. P.	A. P.	A. P.
41								
40								
39								
38								
37								
36								
35								

Fig. 7.

19. XII. 11 Uhr Vorm. Die Frau liegt apathisch mit geschlossenen Augen da. Athmung stridorös. Puls 84, klein, aussetzend.

20. XII. Sensorium frei. Die Kranke stöhnt viel, ist unruhig. Puls besser,

21. XII. Ellbogendrüsen stärker angeschwollen, schmerzhaft, prall fluctuirend. Auf Einstich in die linke entleert sich dünner Eiter (Fig. 7).

Von den Angehörigen wird in meinem Beisein über der rechten Leistendrüse eingeschnitten, jedoch nicht bis in die Drüsensubstanz. Das entquellende Blut wird zur Untersuchung entnommen.

23. XII. Allgemeinbefinden gebessert, jedoch Oedeme an den Knöcheln beiderseits. Puls klein, gespannt. Rechte Cubitaldrüse stärker angeschwollen,



spannender Schmerz. Starke Fluctuation. Die Angehörigen wollen selbst einschneiden!

31. XII. Nach Vereiterung aller geschwollenen Drüsen befindet sich die Kranke auf dem Wege der Besserung. Das Oedem an den Füssen ging fast ganz zurück.

22. II. 1898. Die Frau fühlte sich Anfang Januar sehr elend. Jetzt ist sie gesund, aber immer noch schwach. In der rechten Schenkelgegend eine strahlige, tiefgehende Narbe, welche den Nervus cruralis zusammendrückt und Bewegungsstörung des Beines verursacht.

Sämmtliche bakterioskopische Befunde negativ.

Klinische Diagnose: Drüsenpest.

2. Kabona, Mann aus Kashasha. Beobachtet vom 14. II. bis 27. II. 1898.

14. II. 1898 1 Uhr Nachm. Vor 10 Tagen war Kabona aus der Steppe durch den Hain zurückgezogen. In einer kaum 100 ^{m} entfernten Nachbarhütte wohnt die gleichfalls jetzt aus der Steppe zurückgezogene Frau Watilyewa.

Vor 4 Tagen Nachts erkrankte der etwa 28 Jahre alte Mann mit einem Frostanfalle, hohem Fieber und Kopfschmerzen. Am folgenden Morgen war eine rechte Achseldrüse schmerzhaft angeschwollen, 2 Tage darauf noch eine rechte Leistendrüse.

Der mittelkräftige Mann liegt in hohem Fieber, mit angezogenen Beinen, auf der rechten Seite. Die Haut fühlt sich brennend heiss an. In rechter Achselhöhle und rechter Leistengegend, dicht proximal des Bandes, je eine haselnussgrosse Lymphdrüse, die auf Druck äusserst schmerzhaft ist. Lungenschall normal. Vorn wenig, auf Rücken stärkeres Giemen und Schnurren. Milzdämpfung 3 Finger breit, erreicht den Rippenbogen. Puls 108, hoch, etwas weich; regelmässig. Patient hat etwas Husten mit „weissem“ Auswurfe, der nicht zu sehen war. Leichter Durchfall. Vom Kranken strömt ein intensiv muffiger Geruch aus. Brechmittel auf Wunsch. Blutentnahme aus Finger (Fig. 8).

15. II. Kein Durchfall mehr. Auf Lungen Giemen und Schnurren vermehrt. Drüsenschmerz stärker. Puls 120, etwas schwächer als gestern.

16. II. 1898. Die Nacht durch hatte Patient ein Delirium mit Fluchtideen. Er ist in einem engen finsteren Verschlag im Hintergrunde der Hütte untergebracht. Seit Morgen ist er wieder bei Bewusstsein, ruhig. Husten geringer. Puls 128, kräftig, voll.

17. II. 1898. Bis auf die Drüsenschmerzen fühlt sich der Kranke besser. Puls klein, schwach, regelmässig.

18. II. 1898. Patient ist apathisch, schwach, elend, zusammengefallen. Motorische Unruhe und Muskelzuckungen. Starkes Händezittern. Puls 144, klein und schwach.

19. II. Status idem.

20. II. Vollkommene Apathie. Nachts soll Patient Frösteln und hohes Fieber gehabt haben. Hierbei Delirium. Puls 132, mässig klein, ziemlich voll und gespannt.

21. II. Status idem. Puls 120, gut.

22. II. Der Kranke ist wieder bei voller Besinnung. Lungenschall und -Grenzen normal. Vorn noch etwas Giemen und Schnurren. Die Drüsen sind etwas abgeschwollen. Puls 120, kräftig und voll.

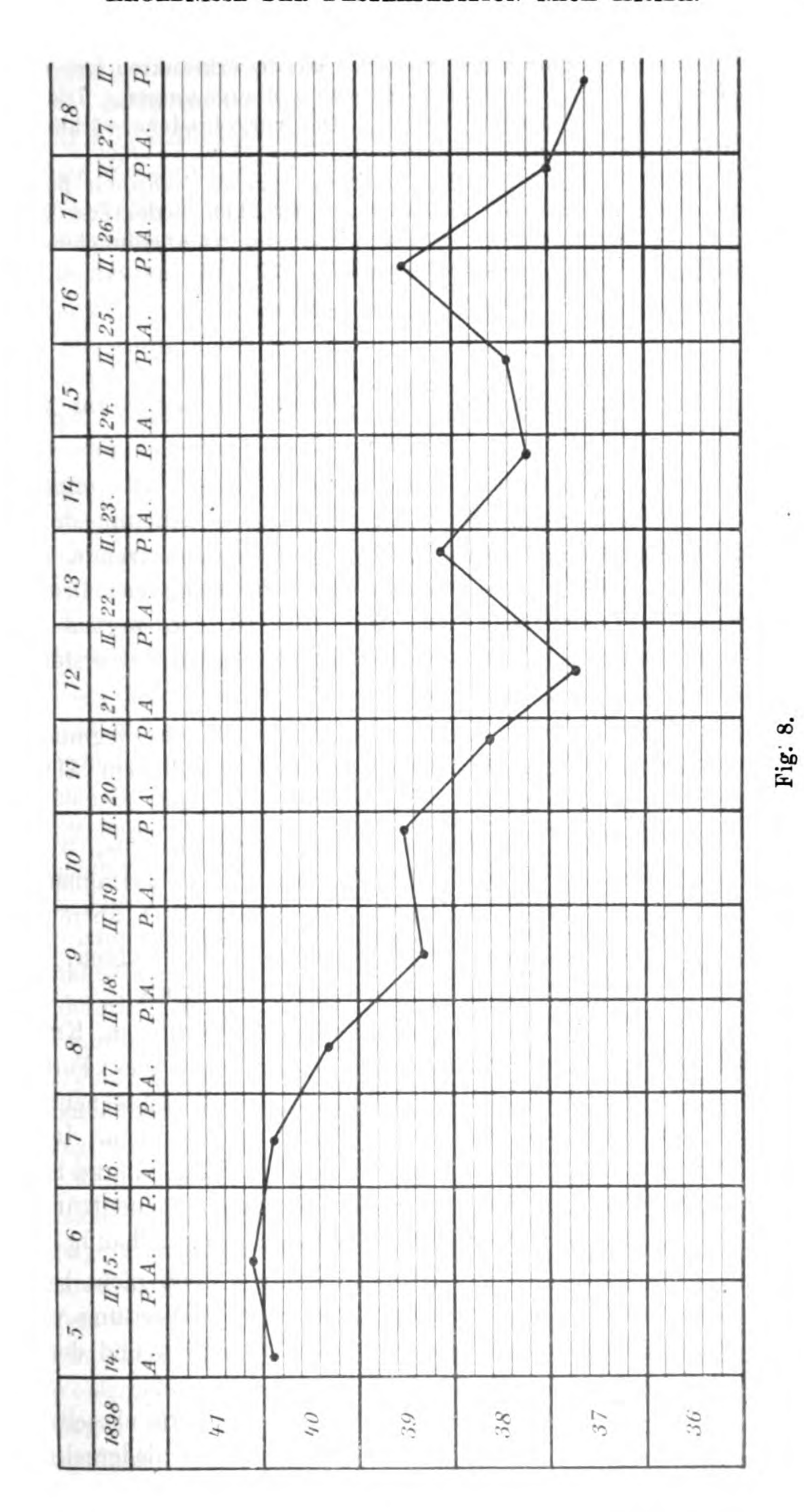

1898
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
14.
15.
16.
17.
18.
19.
20.
21.
22.
23.
24.
25.
26.
27.
41
40
39
38
37
36

Fig. 8.

25. II. Die Entzündungserscheinungen um die erkrankten Drüsen herum sind zurückgegangen, die Drüsen in Eiterung übergegangen. Die Leistendrüse ist von den Angehörigen incidirt. Der vorgefundene röthliche Eiter wird zur Untersuchung entnommen.

27. II. Lungen frei. Achseldrüse kirschengross, schwach fluctuirend, kaum noch druckempfindlich. Befinden des Kranken bedeutend gebessert. Puls 96, gut. Blutentnahme. Die Beobachtung muss abgebrochen werden.

Bakterioskopische Befunde stets negativ.

Klinische Diagnose: Drüsenpest.

Nach vorstehenden Beobachtungen bietet sich als Norm folgendes Krankheitsbild:

Plötzliche Erkrankung mit hohem Fieber, das fast immer unter Schüttelfrost einsetzt, starke Kopfschmerzen, rasch zunehmende Körperschwäche, eine unmittelbar nach dem Fieberbeginne einsetzende, bisweilen auch schon vorher auftretende schmerzhafte Schwellung von Drüsen, zumeist der Leisten- und Oberschenkeldrüsen. In den weitaus meisten Fällen erfolgt der durch Herzschwäche bedingte Tod in der ersten Woche der Krankheit.

Im Falle der Genesung, die mit der zweiten Woche beginnen kann, tritt Vereiterung der befallenen Drüsen unter allmählichem Abfalle des Fiebers ein.

Die Krankheit wird hervorgerufen durch einen Bacillus, welcher in Gestalt, Färbbarkeit, Vorkommen im Körper und Uebertragbarkeit auf Thiere vollkommen mit dem Erreger der indischen Pest übereinstimmt.

Demnach ist es als unzweifelhaft feststehend zu erachten, dass die Kisibaseuche die echte orientalische oder Bubonenpest ist.

Zur Vollständigkeit der von der Pest hervorgerufenen Krankheitsbilder fehlt in meinen Beobachtungen die Lungenpest. Diese Form soll in Kisiba angeblich nicht vorkommen. Aber auch einfache Lungenentzündung scheint hier gar nicht oder nur äusserst selten vorzukommen. Ich konnte von den Eingeborenen kein Bild dieser Krankheit erfragen, und habe auch als Stationsarzt von Bukoba dort keine einzige Lungenentzündung in Beobachtung bekommen, obwohl Bronchialkatarrhe recht häufig waren.

Ob die Form der Hautpest, welche von mir auch nicht beobachtet wurde, hier vorkommt, lässt sich bei der starken Verbreitung von allerhand acuten und chronischen Hautkrankheiten in Kisiba und der Gleichgültigkeit der Eingeborenen gegen solche nicht erfragen.

Ein Fall von „Darmpest“ ist, wenn man diese Form als selbstständig gelten lassen will, in Fall 11 (Drüsen- und Darmpest) niedergelegt.



Die gewöhnlichste Form der Pest ist nach dem vorliegenden Materiale sowohl, als nach Angabe der Eingeborenen die Drüsenpest. Vereiterung der Drüsen gilt natürlich als gutes Wahrzeichen, noch mehr wird hierfür gleichzeitige Erkrankung von Drüsen in verschiedenen Körpergegenden angesehen, während die Erkrankung von Drüsen an einer Stelle allein für sehr ungünstig gilt. Gewöhnlich werden, bei Erkrankung von Achsel- und Leistendrüsen, die Drüsen derselben Körperseite befallen.

In der Zeit kurz vor Ankunft der Expedition in Kisiba (November 1897) soll die fulminante Form der Pest recht häufig gewesen sein. Leute, die sich bis dahin vollkommen wohl fühlten, brachen bei ihrer gewohnten Beschäftigung plötzlich besinnungslos zusammen und verstarben augenblicklich oder innerhalb weniger Stunden. Andere legten sich wegen Unbehagens oder Kopfschmerzen Abends nieder und wurden am anderen Morgen auf ihrem Lager todt aufgefunden. Mir kamen solche Fälle nicht in Beobachtung, doch wurden mir die Angaben der Eingeborenen Seitens der benachbarten Missionare bestätigt.

Die Kisibapest befällt angeblich beide Geschlechter ohne Unterschied, was auch mit meinen Beobachtungen übereinstimmt. Kinder in den ersten Lebensjahren sollen in gleicher Weise befallen werden, wie in späterem Alter.

Prodromalsymptome können von den indifferenten, leicht vergesslichen Negern niemals angegeben werden.

Aus 2 Fällen meiner Beobachtung (Fall 4 und 5) ergiebt sich eine Incubationszeit von 2 und 6 Tagen.

Nach dem Ueberstehen einer Erkrankung erholen sich die Kranken nur sehr langsam. Es bleibt lange Zeit grosse Schwäche zurück. Von Nachkrankheiten ist Nierenentzündung im Falle Watilyewa anzunehmen.

Wiedererkrankung ein und derselben Person konnte mir nicht angegeben werden. Die Leute selbst scheinen an eine Wiedererkrankung nicht zu glauben, da sie für die Beerdigung der Leichen auf der Höhe der Epidemie bisweilen gerade diejenigen heranzogen, welche eine Pesterkrankung überstanden hatten.

Ein Mann wurde mir vorgeführt, welcher einen Rückfall von Pest durchgemacht hatte. Er war etwa eine Woche lang mit den Erscheinungen der Drüsenpest krank gewesen. Die Leisten- und Achseldrüsen einer Seite waren unter hohem Fieber schmerzhaft angeschwollen. Die Bubonen gingen aber wieder zurück. Es blieb nur eine geringe Vergrösserung der kaum mehr druckempfindlichen Drüsen bestehen. Nach einigen Monaten besten Wohlergehens erkrankte der Mann abermals unter den früheren Erscheinungen. Diesmal vereiterten die Leistendrüsen. Die Achseldrüsen gingen abermals und diesmal ganz zurück. Nach beiden Erkrankungen

soll sehr grosse Schwäche bestanden haben, Patient erholte sich nur sehr langsam. Auf die Beziehung der Ratten zur Seuche werde ich weiterhin zurückkommen. Dass durch das Wasser eine Verschleppung der Seuche eingetreten wäre, halte ich für ausgeschlossen. Kisiba ist reich an Sümpfen und Bergbächen. Obwohl gerade die Hauptherde der Seuche seit mehreren Jahren das Quellland der in die Sümpfe gehenden Bäche bilden, auch Sümpfe direct unter diesen Herden stehen, die in die anderen Sümpfe abfliessen, war doch die Verseuchung niemals an den Lauf der Flüsse und den Abfluss der Sümpfe geknüpft.

Ich halte es für nothwendig, an dieser Stelle eine gedrängte, skizzenhafte Uebersicht über die Verhältnisse von Kisiba, soweit sie für uns von Interesse sind, hier einzuschieben, um dann die Geschichte der Pest in Kisiba und Nachbarländern folgen zu lassen.

Das am Südufer des unteren Kageranils sich hinziehende Ländchen Kisiba bildet in seiner östlichen, dicht bewohnten Hälfte ein stark zerklüftetes, von sumpfigen Thälern durchzogenes Gebirgsland mit abgeplatteten Höhenzügen, den nördlichen Ausläufern des Randplateaus des Victoriasees. Das Land ist vollkommen offen. An Stelle des vor alten Zeiten verschwundenen Urwaldes sind offenes Grasland und ausgedehnte Bananenpflanzungen (Bananenwälder oder -Haine) getreten. Diese liegen entweder auf dem Plateau der Höhenzüge, oder auf den weniger schroffen Abhängen, wo nur immer eine tiefere Humusschicht verblieben ist.

Der kleinere westliche Theil ist ebene Steppe, die in der Regenzeit fast ganz unter Wasser steht. Auf niedrigen Bodenerhebungen liegen die hier weniger umfangreichen Bananenpflanzungen. Das Land hier ist bis auf seinen westlichen Zipfel weniger gut bevölkert. Dort liegt vom Kituntuberge am Kageranil entlang, nach Osten hin sich erstreckend, eine beträchtliche Niederlassung von handeltreibenden Arabern und Küstennegern, Kifumbiro oder auch Kituntu genannt. Um diese Händlercolonie herum gruppiren sich zahlreiche grössere und kleinere Bananenpflanzungen der Wasiba.

Die 3 bis 4 ^{m} hohen Bananenstauden stehen in den Hainen so dicht, dass die riesenhaften Blätter der benachbarten Stauden sich mit einander verschränken, und ein für Luft und Sonne fast undurchdringliches Dach bilden. Der Boden ist so gegen das Austrocknen wirksam geschützt. Er ist von faulenden, zur Düngung ausgebreiteten Blättern und Stauden abgestorbener Bananen dicht bestreut: ein Eldorado für Ratten. Die Luft in den Bananenhainen ist, zumal oft noch dichte Hecken jedweden Wind abhalten, feucht und schwül, dumpf und moderig.



Die aus Stroh gefertigten, kuppelförmigen Hütten der Eingeborenen liegen in den Bananenpflanzungen selbst, im Dickicht der Bananen. Jede Hütte steht einzeln für sich da, in der Mitte des ihr zugehörigen Antheiles (Parzelle) der einheitlichen Gesammtpflanzung. Der Name Bananenhain ist demnach als gleichbedeutend mit Ortschaft oder Ortscomplex aufzufassen. Geschlossene Dörfer im offenen Lande giebt es nicht.

Irgendwelche möbelartige Gebrauchsgegenstände fehlen. Der Fussboden der Hütte ist mit feinem Heu bedeckt. Eine Aufschüttung von Heu mit einer Rinderhaut darüber dient als Lagerstätte. Ziegen, Schafe und Rinder theilen Nachts den Wohnraum mit den Leuten. Durch den Stallgeruch werden die Ratten natürlich erst recht herbeigelockt.

Die Nahrung der Wasiba besteht fast ganz aus Bananen, die, in unreifem Zustande gekocht, einen dem Kartoffelmuss ähnlichen Brei geben.

In der dürftigen Kleidung fehlt jeder Schutz für den Fuss. Die von Jedermann ohne grosse Mühe herzustellenden Negersandalen werden hier zu Lande hartnäckig verschmäht. Verletzungen der Füsse sind also etwas Alltägliches.

Das Klima von Kisiba ist kühl, rauh, regenreich. Die Höhenzüge von Kisiba sind, gleich allen Hochländern westlich vom Victoria, frei von Malaria.

Aehnliche Verhältnisse, wie die geschilderten, finden sich im Wesentlichen auch im benachbarten Uganda, sowie im ganzen Zwischenseengebiete überhaupt.

Laut zuverlässiger Nachrichten, die ich von Missionaren erhielt, ist die Pest in Uganda seit undenklichen Zeiten zu Haus. Sie heisst dort Kaumpuli oder Lubunga. Sie wird unter Anderem auch bereits von Stuhlmann[1] und Ash[2] erwähnt. Während die Pest in früherer Zeit nur auf den Norden von Uganda beschränkt war, zog sie sich später allmählich nach Süden. Seit 30 bis 40 Jahren herrscht sie jetzt in Buddu, der südlichsten Provinz von Uganda, welche an Kisiba anstösst. Jahre lang hielt sie sich endemisch in vereinzelten, meist gutartigen Fällen, um plötzlich wieder zu bösartigen Epidemieen aufzulodern.

Die katholischen Missionare in Buddu erlebten zwei grosse verheerende Epidemieen, 1894 und 1896. Beide Male wurde massenhaftes Hinsterben von Ratten beobachtet.

Koki, die Provinz westlich von Buddu, war bis vor wenigen Jahren verseucht, ist aber jetzt, gleich Unyoro, frei von Pest.

[1] Stuhlmann, *Mit Emin Pascha u. s. w.*
[2] Ash, *Two Kings of Uganda.*



Nach unserem Kisiba wurde die Pest, welche hier Rubwunga heisst, vor 9 Jahren an zwei Stellen nahezu gleichzeitig eingeschleppt. Ein Mann aus Kigarama im nordöstlichen Kisiba besuchte einen Geschäftsfreund in Buddu. Der Geschäftsfreund starb an Pest, und kurz nach Rückkehr auch der Mann aus Kigarama. Der Landessitte gemäss versammelten sich seine Freunde, um die Leiche einige Tage lang zu beweinen. Sie wurden sämmtlich angesteckt und verschleppten die Pest in die benachbarten Haine, von wo sich die Seuche dann weiter über das Land verbreitet hat.

Kaum einen Monat nach dieser Einschleppung erfolgte die zweite im Westen des Landes.

Eine Frau aus einem der westlichen Bananenhaine bei Kifumbiro ging in Geschäften nach dem 5 Tagereisen nördlich, in Koki, gelegenen Kitarra, welches damals von der Pest stark heimgesucht wurde. Bald nach ihrer Rückkehr von dort starb sie, und nun breitete sich die Pest blitzartig über die westlichen, bei Kifumbiro gelegenen Bananenhaine aus.

Bei der harmlosen Anschauungsweise der Eingeborenen über die ihnen bisher unbekannte Krankheit wurde die Verschleppung und Ausbreitung der Seuche wesentlich gefördert. Die Leute flüchteten aus den verseuchten Hainen nach bisher seuchefreien Orten und brachten natürlich, wie sich mehrfach feststellen liess, die Pest mit sich, um auch ihren neuen Wohnsitz zu verseuchen. Vielfach war die Sterblichkeit und die Angst so gross, dass man die Pestleichen unbeerdigt liegen liess und den Kranken die Nahrung einfach an den Hütteneingang stellte, wenn nicht gar so manchen Kranken durch Hunger und Durst umkommen liess.

Sehr bald wurde bemerkt, dass eine grosse Rattensterblichkeit öfters dem Ausbruche einer Pestepidemie im Orte voraufging, und naturgemäss wurde das Rattensterben mit der Rubwunga in Zusammenhang gebracht. Sobald nun die Leute bemerkten, dass in ihren Hütten die Ratten „zahm wurden“, d. h. schwerkranke Ratten ihre Schlupfwinkel verliessen und, ohne sich durch die Aussenwelt irgendwie beeinflussen zu lassen, mühsam offen umherkrochen, bis sie sterbend liegen blieben, da zogen die Leute sofort aus ihrem Haine heraus, um im offenen, sonnigen Graslande, meist um den Hain herum, in nothdürftige Hütten sich anzusiedeln. Erst wenn die Rattenseuche längere Zeit erloschen war, zogen sie wieder in ihr altes Heim zurück.

Dass aber die Pest immer wieder aufflackern konnte, lag einerseits wohl an dem ständigen Zuzug neuer Ratten aus der Umgegend, dann aber auch in der Unzulänglichkeit vorstehend erwähnter Vorsichtsmaassregeln, und der Nachlässigkeit und Gleichgültigkeit der Leute, die in ihren alten Schlendrian zurück verfielen, sowie der erste Schreck sich gelegt hatte.

Die verlassenen Hütten wurden nicht zerstört, obwohl sie in 2 bis 3 Tagen wieder aufzubauen sind. Die Ratten konnten dann ungestört darin hausen. War eine Epidemie nahe am Erlöschen, kamen nur noch einzelne gutartigere Krankheitsfälle vor, so verkehrten die Nachbarn wieder in alter Weise im Hause Pestkranker. Viele Leute zogen vorzeitig in die alten Wohnstätten zurück, wenn immer noch vereinzelte Ratten dahinstarben; andere blieben ruhig im Haine wohnen, wenn nicht gerade in ihren Hütten Ratten todt umherlagen. Den letztgenannten Umständen muss ich mehrere von mir beobachtete Gruppenerkrankungen, also kleine, locale Epidemieen, zuschreiben, und verweise ich diesbezüglich auch auf die Krankengeschichten.

Nachdem die Pest in den ersten Jahren ihres Auftretens in Kisiba furchtbar gehaust hatte und täglich 30 und mehr Opfer auf einem verhältnissmässig kleinen Raum (von schätzungsweise $1^1/_2$ Quadratmeilen) gefordert hatte, liess sie rasch nach, trug sich aber seitdem in wechselnder Stärke bis auf den heutigen Tag fort: bald schien sie erloschen zu sein, bald flackerte sie von Neuem zu einer kleinen Epidemie wieder auf. In manchem Haine erlosch sie vollständig, um in anderen, früher verschonten, plötzlich epidemisch aufzulodern. In den letzten Jahren schwankte die tägliche Sterbensziffer zwischen 8 und 0.

Anfangs hatte die Pest von Kisiba den nördlichsten und westlichsten Theil heimgesucht. Nach einem Jahre jedoch befiel sie den mittleren Theil, die Bananenhaine an dem an die westliche Ebene grenzenden Höhenzuge. Hier haust sie bis zum heutigen Tage. Die Bananenhaine von Bugandika und Grugati bildeten bis jetzt den Hauptherd. Im nördlichen Theile ist die Seuche seit etwa 3 Jahren erloschen. In den Hainen um Kifumbiro herum soll sie seit 3 Jahren erloschen sein, doch wurde mir aus einem dieser Haine eine frisch verendete Pestratte (Nr. 3) herbeigebracht! Ich vermuthe, gestützt auf Gerüchte unter den Leuten benachbarter Landschaften, dass hier die arabischen Händler Hand im Spiele haben. Sie veranlassten offenbar die unter ihrem Einflusse stehenden Wasiba der Nachbarschaft, die Pest zu leugnen, weil sie eine Hemmung ihrer Geschäftsthätigkeit durch irgend welche Maassnahmen gegen die Pest befürchteten.

Von ganz Kisiba blieb demnach nur der östlichste Theil bislang von Pest verschont.

In Kifumbiro selbst war vor 2 Jahren ein Araber nebst seinem ganzen, 7 Köpfe starken Hausstande von der Pest hingerafft. Auch in einem Orte nördlich von Kifumbiro soll etwa um die gleiche Zeit eine stärkere Negerfamilie an Pest verstorben sein, ohne dass es, hier wie dort, zu einer Ausbreitung der Pest gekommen wäre. In südlicher Richtung wurde die



Pest, laut Angaben eines Missionars, vor etwa 8 oder 9 Jahren nach der Insel Bumbide verschleppt, ob von Kisiba oder Uganda aus, ist unbekannt. Nach kurzem, aber heftigem Auftreten erlosch sie wieder. Auf dem Festlande ist die Seuche niemals nach Süden über Kisiba hinaus vorgedrungen. Es mag dies in der Sesshaftigkeit und Abgeschlossenheit der Wasiba einerseits, in dem ständigen Aussterben eines grossen Theiles der — von aussen immer wieder zuziehenden — Ratten andererseits seinen Grund haben. Die überlebenden Ratten haben bei dem Reichthume an Futter, welches ihnen die Bananen liefern, offenbar keine Veranlassung zu einem Weiterwandern. Die einzige Möglichkeit einer Verschleppung nach Süden wäre die durch Karawanen. Das Kaiserliche Gouvernement übt aber eine strenge Ueberwachung des Karawanenverkehres auf den Stationen Bukoba, Muanza und Tabora aus. In Bukoba müssen sich die von Kisiba (Kifumbiro) kommenden Karawanen, denen alle anderen, Bukoba umgehenden Wege vollkommen sicher gesperrt sind, einer 11 tägigen Quarantäne unterziehen, wobei alle mitgeführten Sachen unter stationsärztlicher Aufsicht gelüftet, gesonnt und gereinigt werden. Demnach ist dem Pestherde von Kisiba nur mehr eine locale Bedeutung zuzumessen.

Nachdem sich in Madras die Bekämpfung der Rattenplage durch Einsetzen von Geldpreisen für todt eingelieferte Ratten anlässlich der verflossenen Pestepidemie gut bewährt hatte, wurde in jüngster Zeit auch Seitens des hiesigen Gouvernements die gleiche Maassnahme verfügt, hoffentlich zu gedeihlichem Nutzen des schwer geprüften Ländchens, zur Beruhigung unserer aufblühenden Colonie.

Hoffen wir, dass auch im englischen Protectorate Uganda, dem Stammlande unserer Kisibapest und wahrscheinlich auch mancher im Inneren und Norden Afrikas aufgetretenen Epidemie nach Möglichkeit zur Bekämpfung und Einschränkung der Seuche vorgegangen wird.

Dar es Salaam, Juni 1899.



[Aus dem hygienischen Institut der Universität Giessen.]

Experimentelle Untersuchungen über Infectionen vom Conjunctivalsack aus.

Von

Dr. **P. Römer,**
Assistenten an der Universitäts-Augenklinik.

(Hierzu Taf. VI.)

Einleitung.

Die Fortschritte der Bakteriologie, soweit sie speciell für die Augenheilkunde von steigender Bedeutung geworden, haben sich vorwiegend in dem Rahmen der Lehre von der Conjunctivitis und Keratitis bewegt. Für eine ganze Reihe von Conjunctival-Erkrankungen sind die Erreger gefunden und auf ihre biologischen Eigenschaften untersucht. Dasselbe gilt für die eitrigen Formen der menschlichen Keratitis. Bei allen diesen localen Infectionen am Auge finden wir im Grossen und Ganzen die bekannten pathogenen Arten wieder, deren ursächliche Bedeutung in der Pathologie der anderen Organe unseres Körpers längst festgestellt ist. Aber mit dieser Localwirkung der Mikroorganismen am Auge ist die Bedeutung des Conjunctivalsackes als Infectionsquelle für den menschlichen Organismus offenbar nicht erschöpft. Denn das Auge stellt mit seiner nächsten Umgebung kein isolirtes, für die Entfaltung pathogener Mikroorganismen abgegrenztes Gebiet dar. Der Conjunctivalsack führt anatomisch weiter zur Nase und eröffnet damit etwaigen in den Bindehautsack gelangten pathogenen Keimen wenigstens die Möglichkeit, gelegentlich eine weitere Bahn für ihre Wirkung zu finden, deren Bedeutung von vornherein nicht zu unterschätzen sein wird. Und dennoch ist dieser Infectionsweg in der menschlichen

Pathologie bisher so gut wie nicht beachtet worden. Ophthalmologischerseits ist ihm die Aufmerksamkeit nur bis in das Gebiet der Thränensackerkrankungen gefolgt und die bakteriologische Experimentaluntersuchung hat ihn kaum betreten. Wir verwenden bei künstlichen Infectionen so oft die subcutane, intrapleurale, intraperitoneale Application; aber für die Frage der Infection des menschlichen Organismus muss es in manchen Beziehungen wesentlicher erscheinen, wenn wir für ihre experimentelle Beantwortung mehr natürliche Bedingungen herstellen können. Und diese Voraussetzung lässt sich bei der Infection vom Conjunctivalsack aus leichter als an den anderen Organen erfüllen. Wir haben eine offen zu Tage liegende Schleimhaut vor uns, die wir unter den verschiedensten Versuchsanordnungen Infectionskeimen aussetzen können. Wir haben es in der Hand, durch Verödung der Thränenwege den Bindehautsack völlig für sich abzuschliessen, oder wir geben den pathogenen Arten den Weg frei nach ungeheuren Lymphbahnen, die noch dazu in bedenklichster Nähe des Gehirns liegen. Wir haben ausserdem den Vortheil, dass die Keime auf ihrem Wege nicht in dem Maasse baktericiden Secreten ausgesetzt sind, wie bei Infectionen vom Magendarmcanal aus. Damit gewinnt das Studium der vom Conjunctivalsack aus experimentell erzeugten Infection zugleich eine weitere Bedeutung für die Frage der Infection des menschlichen Organismus. Klinische Erwägungen, die sich hauptsächlich auf die Genese der Meningitis cerebrospinalis beziehen, und die Section von kryptogenetischen Infectionen vermuthen längst hier einen heimtückischen Weg. Die bisherigen spärlichen Untersuchungen genügen aber für die Beantwortung dieser Frage nicht: die Lehre der auf diesem Wege erfolgenden Infection bedarf der systematischen experimentellen Grundlage.

Die folgenden Untersuchungen, deren Anregung ich Hrn. Geheimrath Gaffky verdanke, stellen sich die Aufgabe, in dieser Frage einen Beitrag zu liefern.

I. Der Conjunctivalsack als Eingangspforte für Mikroorganismen.

Für die dem menschlichen Organismus von Seiten des Conjunctivalsackes drohende Infectionsgefahr sind als erste Fragen zu beantworten: Welche Bedeutung als Eingangspforte von Mikroorganismen kann dem Bindehautsack zugesprochen werden? Und welche Mikroorganismen kommen in ihm zur Beobachtung? Infolge seiner freien Communication mit der Aussenwelt ist der Conjunctivalsack der mikroparasitären Invasion natürlich ständig preisgegeben. Die Mikroorganismen können einmal direct aus der umgebenden Atmosphäre in denselben gelangen, ferner



rückwärts von den Thränenwegen her besonders bei deren krankhaftem Zustande, hauptsächlich aber durch directe Berührung vom Lidrand her; inficirte Hände, Wäsche, Wasser u. s. w. spielen hier die Rolle. Es kann daher keinem Zweifel unterliegen, dass auch der makroskopisch normal aussehende Bindehautsack als bakterienhaltig angesehen werden muss. Zahlreiche Untersucher haben dies in der That längst festgestellt: Leber (15), Gifford (1), Gayet (2), Fick (4), Felser (7), Sattler (28), Franke (16), Hildebrand (18), Bach (20). Die ophthalmologische Operationstechnik rechnet deshalb ständig mit diesem Factor. Die wenigen gegentheiligen Aeusserungen von Lachowicz (21), wonach der Conjunctivalsack kein constanter Sitz der gewöhnlichen Mikroorganismen sei, und von Gombert (11), dass nur wenige Mikroorganismen an der Oberfläche der Conjunctiva vorkämen, können an dem Satze nichts ändern. Die Möglichkeit, dass der Bindehautraum frei von Bakterien sein kann, ist selbstverständlich zuzugeben. Aber der gelegentlich negative Ausfall des Culturversuches aus dem mittels der Platinöse entnommenen Secrete beweist noch keine Keimfreiheit des ganzen Bindehautsackes. Man kann sich oft davon überzeugen, dass man nach gründlichem Austupfen des Bindehautsackes mit steriler Watte und nach Benutzung dieses Materiales zu Culturen oft eine enorme Anzahl von Keimen in Bindehautsäcken findet, aus denen vorheriges Abstreichen mit der Oese keine Keimentwickelung ergeben hatte. Die Frage, welche Mikroorganismen im Bindehautsacke zur Beobachtung kommen, ist von den Autoren je nach Material und Zufall verschieden beantwortet worden. Bald wurden überwiegend Bacillen, bald Kokken, bald pathogene Arten, dann wieder Saprophyten gefunden. Lässt sich zur Zeit auch noch immer keine vollständige Uebersicht über die Bakterienflora des Bindehautsackes geben, so geht doch schon jetzt aus den zahlreichen Untersuchungen hervor, dass einzelne Arten vorwiegend angetroffen werden.

Von pathogenen Mikroorganismen kommen der Häufigkeit nach in Betracht:

1. Staphylokokken (aureus, albus, citreus), 2. Fränkel-Weichselbaum'scher Diplococcus lanceolatus, 3. Diplobacillus, 4. Streptococcus pyogenes, 5. Diphtheriebacillus, 6. Gonorrhoecoccus, 7. Aspergillus fumigatus, 8. Pfeiffer'scher Kapselbacillus, 9. Bacillus pyogenes foetidus, 10. Ozaenabacillus, 11. Bacterium coli, 12. Koch-Week'scher Bacillus, 13. Bacillus pyoceaneus, 14. Tuberkelbacillus, 15. Leprabacillus.

Von den nicht pathogenen Arten sind im Bindehautsack beobachtet:

a) Aus der Luft oder dem Wasser stammend:

1. Mikrococcus flavus desidens, 2. Mikrococcus flavus liquefaciens, 3. Mikrococcus cinnabareus, 4. Mikrococcus tardigradus, 5. Mikrococcus



candicaus, 6. Diplococcus roseus, 7. Diplococcus citreus conglomeratus, 8. Bacillus inflatus, 9. Bacillus mesentericus fuscus, 10. Bacillus proteus vulgaris, 11. Xerosebacillus, 12. Sarcina lutea, 13. Sarcina aurantiaca.

b) Aus dem Wasser stammend:

14. Mikrococcus aurantiacus, 15. Mikrococcus conventricus, 16. Bacillus cuticularis, 17. Bacillus latericius.

c) aus der Nase stammend:

18. Diplococcus fluorescens foetidus, 19. Mikrococcus coryzae.

Ferner sind gefunden: 20. Hefepilze, 21. Fadenpilze, 22. Schimmelpilze, 23. Soor.

Es versteht sich von selbst, dass hiermit die Zahl der gelegentlich im Conjunctivalsack auftauchenden Mikroorganismen keineswegs erschöpft ist. In der That habe ich zuweilen im Bindehautsack meiner Versuchsthiere noch eine Anzahl anderer Mikroorganismen finden können: so traf ich Streptothrix alba und aus der Gruppe der Heubacillen: Bacillus subtilis und Bacillus mesentericus vulgatus.

II. Wie verhält sich der Keimgehalt des Bindehautsackes unter normalen Bedingungen? Welche Factoren reguliren ihn?

Trotz des eben angeführten Reichthumes an Bakterienarten und trotzdem von vornherein der Bindehautsack wegen seiner höher temperirten feuchten Oberfläche als ein besonders begünstigter Aufenthaltsort für Mikroorganismen betrachtet werden muss, giebt es Momente genug, welche den Keimgehalt der Conjunctiva unter normalen Bedingungen qualitativ und quantitativ reguliren. Man muss dieselben kennen und würdigen, um die Gefahr dieses Infectionsweges gerecht zu beurtheilen. Der Keimgehalt des Bindehautsackes ist keine constante Grösse, weil er ständig von den Existenzbedingungen des Individiums und den Schutzvorrichtungen des Auges beeinflusst wird. Je günstiger die hygienischen Bedingungen sind, unter denen das Individuum zu leben hat, um so geringer muss der Keimgehalt des Bindehautraumes sein. Dies bedarf keiner besonderen Untersuchung. Eine spontane Reinigung von Keimen erfährt der Bindehautsack dadurch, dass fortwährend die oberflächlichsten, mit Keimen besetzten Epithelzellen abgestossen und von der Tiefe her durch lebenskräftigere ersetzt werden. Vor Allem aber sind es die mechanischen Schutzvorrichtungen des Auges, die hier regulirend eingreifen: der Lidschlag und die Berieselung mit den Thränen. Auf die mechanische Bedeutung dieser Factoren haben schon Leber (15), Michel (13), Gombert (11) hinge-

wiesen. Der Lidschlag verringert ständig die Keimzahl: van Genderen-Stort (14) konnte experimentell nachweisen, dass selbst grössere Mengen von Bacterium coli schon nach 1 Stunde in dem Conjunctivalsack nicht mehr nachgewiesen werden konnten. Und Bach (20) bestätigte in Versuchen über den Einfluss des Lidschlages auf den Keimgehalt des Bindehautsackes, dass Kieler Wasserbacillen durchschnittlich nach 30 Minuten nach der Nase geschwemmt wurden. Dagegen sind über die chemische Bedeutung der Thränen für den Bakteriengehalt des Bindehautraumes die Anschauungen noch getheilt. Valude (6) fand beim Einbringen von Tuberkelbacillen in den normalen Conjunctivalsack keine Infection und bezog diese Erscheinung auf die durch die Thränen hervorgerufene Abschwächung der Virulenz. Mit Recht machte aber schon Johne (31) darauf aufmerksam, dass das negative Ergebniss hier in den mechanischen Verhältnissen begründet sei. Und auch van Genderen-Stort verwirft die Auffassung Valude's, dass die Thränen baktericide Eigenschaften besässen und erkennt die Hauptwirkung der Thränen in der mechanischen Fortschwemmung der Bakterien. Dem eventuellen Einwurf, dass manche Bakterienarten doch vielleicht in ihrem Wachsthum von den Thränen ungünstig beeinflusst werden könnten, begegnet er mit der Annahme, dass, wenn schon das empfindliche Bacterium coli widerstand, andere resistentere Arten der chemischen Wirkung der Thränen ebenfalls nicht zugänglich sein würden. Bach (20) dagegen hält neben der mechanischen Bedeutung an der baktericiden Eigenschaft der Thränen fest, wenigstens für Staphylokokken und Typhusbacillen. Bernheim (17) gegenüber, welcher ebenfalls für Staphylokokken eine feindliche Wirksamkeit der Thränen beobachtet und dieselbe dem Gehalt an Serumalbumin zugeschrieben hat, fand Bach, dass die antiseptische Wirkung der Thränen unabhängig von ihrem Gehalt an Eiweisskörpern ist. Alle bisherigen Untersucher müssen aber zugeben, dass unter Umständen die Thränen nicht den geringsten Einfluss auf virulente Arten ausüben können. Und hieran muss vom bakteriologischen Standpunkt durchaus festgehalten werden. Vollvirulentes Material, noch dazu in grösserer Menge, kann durch die Thränenflüssigkeit nicht abgetödtet werden. Dies wird aus meinen Versuchen an Thieren noch zur Genüge hervorgehen. Und für den Menschen sind es ja gerade solche Keime, welche hier allen bakterienfeindlichen Einflüssen entgangen sein können und deren weiteren Weg und Schicksal wir verfolgen müssen, wenn wir die Frage der auf diesem Wege zu Stande kommenden Infection beantworten wollen. Nach Bach's und van Genderen's Versuchen kann man ferner leicht zu der Annahme verleitet werden, dass es immer nur kurzer Zeit bedarf, um alle in den Bindehautsack gelangte Keime durch die mechanischen Momente entfernt und die Infectionsgefahr hier schnell beseitigt zu sehen. Aber

diese Annahme bedarf der Einschränkung. Um experimentell Aufklärung darüber zu gewinnen, wie lange virulentes Material im normalen Conjunctivalsack sich aufhalten kann, habe ich Versuche mit Milzbrandsporen angestellt. Kaninchen und Meerschweinchen wurde eine Oese von in Wasser aufgeschwemmten Milzbrandsporen in den normalen Bindehautsack eingeträufelt und 10 Tage lang hinter einander aus demselben eine Gelatineplatte angelegt. In einigen dieser noch mitzutheilenden Versuche konnte ich noch nach 3, 5, 7 Tagen, ja einmal noch nach 8 Tagen Milzbrand aus dem inficirten Bindehautsack züchten. Derselbe hatte trotz des langen Aufenthaltes im Bindehautraum seine volle Virulenz für Mäuse (Tod nach 24 bis 36 Stunden bei subcutaner Infection) behalten, ein Beweis, wie lange unter Umständen pathogenes Material sich im Conjunctivalsack aufhalten und der Einwirkung der Thränenflüssigkeit widerstehen kann. Wenn daher ein gewisser entwickelungshemmender Einfluss den Thränen nicht abgesprochen werden soll, so ist ihre Hauptwirkung doch in dem mechanischen Fortschwemmen und der ständigen Verdünnung des Keimgehaltes zu suchen. Es wird auch hier die Gefahr geringer, je kleiner die Zahl der Infectionskeime ist. Ein weiterer Umstand wird ferner oft der Entfaltung der pathogenen Arten auch im Conjunctivalsack entgegenarbeiten: die Ueberwucherung durch die Saprophyten. —

III. Wie verhält sich der Keimgehalt des Bindehautsackes unter pathologischen Bedingungen? Die Bedeutung des Staubes für die Pathologie des Auges.

Unter pathologischen Bedingungen gestaltet sich der Keimgehalt des Bindehautsackes wesentlich anders; es liegt auf der Hand, dass dies für die auf diesem Wege erfolgende Infection nicht gleichgültig ist. Werden die Schutzvorrichtungen des Auges in ihrer Wirkung gestört, so ändert sich der Keimgehalt. Die klinische Erfahrung im Verein mit der bakteriologischen Untersuchung lehren, dass unter dem Verbande, wenn der Lidschlag wegfällt, die Keimzahl erheblich zunimmt. Sie steigt ferner, wenn in Folge von Erkrankungen der Thränenwege der normale Abfluss behindert ist.

Eine für die Pathologie des Auges wichtige Frage ist experimentell bisher noch nicht untersucht worden: die Bedeutung des Staubes für die vom Bindehautsack erfolgende Infection. Die Ophthalmologen begnügen sich mit der Beobachtung, dass der Staub Conjunctivalkatarrhe zu unterhalten vermag. Die Frage verdient aber schon deshalb eine genauere



Untersuchung, weil sie mit der steigenden Entwickelung der modernen Industrie eine Bedeutung für die Gewerbe-Hygiene besitzt. Ich habe daher zunächst experimentell festzustellen versucht, welchen Einfluss verschiedene Staubarten auf den normalen Bindehautsack bei Thieren ausüben. Die Versuchsanordnung war folgende: Bei Kaninchen und Meerschweinchen, die in den sauberen Stallungen des bakteriologischen Institutes gehalten waren, wurden 2 Tage hinter einander bei jedem Versuchsthiere aus beiden Conjunctivalsäcken Plattenculturen angesetzt, indem mit einer 3 mg-haltigen Oese einmal über die Conjunctiva der unteren Uebergangsfalte gestrichen wurde. Auf diese Weise wurde ein Ueberblick über den durchschnittlichen normalen Keimgehalt gewonnen. Am 2. Tage wurde dann in den einen Bindehautsack so viel Staub eingebracht, als an einer 2 mg-Oese haften blieb; es scheint mir dies für das Thierauge keine übertriebene Menge. 24 Stunden später wurden dann wieder aus beiden Bindehautsäcken Platten angesetzt und die Colonieen nach ihrer Entwickelung mit der Lupe oder dem Mikroskop gezählt und, soweit es erforderlich, in Deckglaspräparaten untersucht und weitergezüchtet. Selbstverständlich darf man sich dabei nicht auf einzelne Versuche beschränken; ich habe deshalb im Ganzen 100 derartige Versuche ausgeführt, und zwar mit folgenden Staubarten, die jahrelang in der Sammlung des hygienischen Institutes aufbewahrt waren und sich durchweg bei der Plattenculturuntersuchung als steril erwiesen: 1. Steinkohlenstaub, 2. Eisenschleifstaub, 3. Wollscheerstaub, 4. Wollspinnstaub, 5. Holzstaub, 6. Tabakstaub, 7. Strassenstaub.

Das Ergebniss ist folgendes: Nach dem Einbringen des Staubes tritt eine mehr oder minder heftige Reizung, conjunctivale Hyperämie und vermehrte Secretion bei den Versuchsthieren auf. Diese Erscheinung hält ungefähr 24 bis 48 Stunden an und die Intensität der Reizung hängt, wie vorauszusehen war, von der mechanischen Beschaffenheit der Staubpartikel ab; sichtbare gröbere Stäubchen mit eckigen Flächen, wie Steinkohlenstaub, reizen die Bindehaut stärker als feinere und weichere Staubsorten. Sehr wirksam zeigte sich ferner noch der Tabakstaub; hier spielte wohl die chemische Beizung noch eine Rolle. Bakteriologisch hat sich dabei ergeben, dass der Staub wahrscheinlich denjenigen Factor darstellt, der im gewöhnlichen Leben den meisten Einfluss auf den Keimgehalt des Bindehautsackes ausübt. Denn unter dem Einfluss des Staubes steigt der Keimgehalt des Bindehautsackes ganz ausserordentlich.

Einige Beispiele mögen diesen gesetzmässigen Befund erläutern:

Thierart	Keimgehalt vor der Staubinfection	Keimgehalt nach der Staubinfection 1. Tag	2. Tag	3. Tag	Staubart
1. Meerschw.	83 Colonieen	10125	3500	93	Wollspinnstaub
2. "	124 "	5115	800	115	Wollscheerstaub
3. "	40 "	450	120	36	Strassenstaub
4. "	76 "	12225	6000	400	Steinkohlenstaub
5. "	200 "	15000	2800	58	Eisenschleifstaub
1. Kaninchen	144 "	8675	3600	250	Steinkohlenstaub
2. "	216 "	5785	3130	136	Eisenschleifstaub
3. "	50 "	1360	400	14	Holzstaub
4. "	120 "	8000	1600	125	Strassenstaub
5. "	85 "	7500	560	84	Tabakstaub

Unter diesen 100 Versuchen trat 2 Mal bei Meerschweinchen eine eitrige Infection der Cornea auf, und zwar einmal bei Verwendung von Wollspinnstaub und einmal von Eisenschleifstaub. In beiden Fällen handelte es sich um ein kleines, zur Heilung kommendes Ulcus corneae, von dessen Rändern ich den Staphylococcus aureus züchten konnte. Der Staub hatte hier offenbar eine oberflächliche Epithelverletzung gesetzt, die durch die im normalen Conjunctivalsack der Thiere stets vorhandenen Staphylokokken inficirt war. Dass diese Infection des Auges bei diesen Versuchen nur in 2 Procent der Fälle eintrat, darf uns nicht Wunder nehmen, denn das Thierauge ist den Belästigungen durch Staub offenbar viel besser angepasst als das menschliche; es sei daran erinnert, wie empfindlich das menschliche Auge in staubiger Atmosphäre reagirt. Wir wissen, dass Personen, die in staubhaltiger Luft zu arbeiten gezwungen sind, an chronischen Bindehautentzündungen zu leiden haben. Untersucht man bei solchen Arbeitern den Keimgehalt, so findet man denselben durchweg grösser als in der Norm. Der Staub stellt daher beim Zustandekommen von Infectionen im Bindehautraum einen Factor dar, der bisher nicht genügend beachtet ist. Mit der Vermehrung der conjunctivalen Reizung hebt er den Keimgehalt des Bindehautsackes über die normale Höhe und erhält damit einen Circulus vitiosus, der für den Eintritt von Infectionen seine Bedeutung haben muss.

Um experimentell darüber Aufschluss zu erlangen, in welchem Umfange der Staub Infectionen am Conjunctivalsack herbeiführt, habe ich Versuche mit Milzbrand angestellt. Die Anordnung war folgende: Der 1. Reihe von Thieren wurde ein Tropfen milzbrandbacillenhaltiges Blut oder ein Tropfen Bouilloncultur in den Conjunctivalsack eingeträufelt, an der 2. Reihe von Thieren wurde der Bindehautsack mit Staub und Milzbrandbacillen inficirt, bei der 3. Reihe wurde das Auge nach der Infection



des Conjunctivalsackes durch Staub und Bacillen bei geschlossenen Lidern einige Male gerieben, um analoge Bedingungen zu haben, wie bei dem bekannten Fremdkörperreiben. Die Versuche sind folgende:

I. Milzbrandbacillen ohne Staub.

Thierart	Infections-material	Staub	Reiben des Auges	Verlauf. Section. Bakteriolog. Controle
1. Meerschw.	1 Tropfen Milzbrandblut	—	—	Thier bleibt gesund
2. „	„	—	—	„ „ „
3. Kaninchen	„	—	—	„ „ „
4. „	1 Tropfen Bouilloncultur	—	—	„ „ „

II. Milzbrandbacillen mit Staub.

Thierart	Infections-material	Staub	Reiben des Auges	Verlauf. Section. Bakteriolog. Controle
1. Meerschw.	1 Tropfen Milzbrandblut	Wollspinnstaub	—	Conjunctivitis. † nach 48 Std. Allgem. Milzbrand
2. Kaninchen	„	Steinkohlenstaub	—	Thier bleibt gesund
3. „	„	Holzstaub	—	„ „ „
4. „	„	Strassenstaub	—	„ „ „

III. Milzbrandbacillen mit Staub und Reiben.

Thierart	Infections-material	Staub	Reiben des Auges	Verlauf. Section. Bakteriolog. Controle
1. Meerschw.	1 Tropfen Milzbrandblut	Wollspinnstaub	—	Conjunctivitis. † nach 48 Std. Allgem. Milzbrand
2. Kaninchen	„	Steinkohlenstaub	—	Thier bleibt gesund
3. „	„	Holzstaub	—	„ „ „
4. „	1 Tropfen Bouilloncultur	Strassenstaub	—	Conjunctivitis. † nach 3 Tagen. Allgem. Milzbrand

1. Milzbrandsporen ohne Staub.

Thierart	Infections-material	Staub	Reiben des Auges	Milzbrand aus dem Bindehautsack gezüchtet nach	Verlauf
1. Meerschw.	1 Tropfen Sporen in Wasser	—	—	—	† am 3. Tage an Milzbrand
2. Kaninchen	„	—	—	2 Tagen	Thier gesund

2. Milzbrandsporen mit Staub.

Thierart	Infections-material	Staub	Reiben des Auges	Milzbrand aus dem Bindehautsack gezüchtet nach	Verlauf
1. Meerschw.	1 Tropfen Sporen in Wasser	Wollspinnstaub	—	2 Tagen	Thier gesund
2. Kaninchen	„	Steinkohlenstaub	—	—	„ „
3. „	„	„	—	2 Tagen	„ „
4. Meerschw.	„	„	—	8 „	„ „



3. Milzbrandsporen, Staub, Reiben des Auges.

Thierart	Infections-material	Staub	Reiben des Auges	Milzbrand aus dem Bindehautsack gezüchtet nach	Verlauf
1. Meerschw.	1 Oese Sporen in Wasser	Wollspinn-staub	Reiben	—	Thier gesund
2. Kaninchen	„	Steinkohlen staub	„	—	„ „

4. Milzbrandsporen an Staub angetrocknet, ohne Reiben.

	Sporen angetrocknet an:				
1. Kaninchen	Wollspinnstaub	—	—	2 Tagen	Thier gesund
2. „	Wollscheerstaub	—	—	1 Tag	„ „
3. „	Steinkohlenstaub	—	—	2 Tagen	„ „
4. „	Wollscheerstaub	—	—	2 „	„ „
5. „	„	—	—	3 „	„ „
6. „	Steinkohlenstaub	—	—	5 „	„ „
7. „	Wollscheerstaub	—	—	7 „	„ „
8. Meerschw.	„	—	—	—	„ „
9. „	„	—	-	3 Tagen	† nach 6 Tag. an Milzbrand

5. Milzbrandsporen an Staub angetrocknet, mit Reiben.

1. Kaninchen	Wollspinnstaub	—	Reiben des Auges	3 Tagen	Thier gesund
2. „	„	—	„	3 „	† am 4. Tage an Milzbrand
3. „	Wollscheerstaub	—	„	4 „	† am 5. Tage an Milzbrand
4. „	Steinkohlenstaub	—	„	—	Thier gesund

Diese Staubversuche mit Milzbrand zusammen lehren mancherlei. Sie zeigen einmal, was schon oben hervorgehoben wurde, dass resistentes pathogenes Material unter Umständen recht lange im Conjunctivalsack verharren kann, besonders wenn es an feinen Staubpartikelchen angetrocknet in denselben hinein gelangt. Denn unter den 21 Versuchen mit Sporen liess sich in 6 Fällen nach 2 Tagen, in 3 weiteren Fällen nach 3 Tagen, einmal noch nach 5 bis 7 Tagen und einmal sogar noch nach 8 Tagen aus dem inficirten Conjunctivalsack Milzbrand züchten, der nichts von

seiner Virulenz eingebüsst hatte. Aus den Versuchen geht weiter hervor, dass der Staub als Träger von Milzbrandsporen gelegentlich auch wohl für den Conjunctivalsack in Betracht kommen kann. Wir müssen daher mit der Möglichkeit rechnen, dass für die Entstehung der Hadernkrankheit auch der Conjunctivalsack als Eintrittspforte des milzbrandsporenhaltigen Staubes in Frage kommen kann bei Leuten, die mit dem Sortiren der durch Sporen inficirten Lumpen beschäftigt sind. Durch kleine Verletzungen, die der Staub in der Schleimhaut setzt, eröffnet er dem Milzbrand ferner den Weg zur Allgemeininfection der Thiere. Während die 4 Thiere, denen in diesen Versuchsreihen Milzbrandbacillen allein in den normalen Bindehautsack eingeträufelt wurden, gesund blieben, starb von den 4 gleichzeitig mit Staub inficirten Thieren 1 an allgemeinem Milzbrand und von den letzten 4 Thieren, deren mit Bacillen und Staub inficirte Augen etwas gerieben wurden, gingen 2 an Septicämie zu Grunde. Bei den Versuchen mit Sporen ist dies Verhältniss nicht so deutlich, ist aber immerhin erkennbar; der Staub besonders im Verein mit gleichzeitigem Reiben der Augen eröffnete auch hier den Keimen in einzelnen Fällen den Weg in die Lymphbahnen und so zur allgemeinen Ueberschwemmung des Organismus. Dass bei diesen gefährlichen Keimen die Infection nicht noch viel häufiger eintrat, müssen wir damit erklären, dass die intacte Conjunctiva den Milzbrandkeimen einen recht erheblichen Widerstand entgegensetzt. Von den ersten 8 Thieren, die innerhalb dieser Versuchsreihe mit Milzbrandsporen inficirt wurden, ging nur 1 zu Grunde. Und dies war noch dazu ein Meerschweinchen, das nur einen Tropfen sporenhaltigen Wassers ohne Staub in den Conjunctivalsack bekommen hatte. Die Vermuthung, dass hier die Infection überhaupt nicht von der Conjunctiva erfolgt war, dass die Sporen mit den Thränen weiter geschwemmt waren und anderswo günstigere Bedingungen für ihre Aufnahme in die Lymphbahnen gefunden hatten, lag um so mehr auf der Hand, als bei diesem Thier schon 24 Stunden nach dem Versuch nicht mehr wie sonst Milzbrand aus dem Bindehautsack gezüchtet werden konnte. Diese Vermuthung, dass hier nicht die Conjunctiva die wichtigste Eintrittspforte der Keime abgiebt, sollte sich in späteren Versuchen noch mehr bestätigen. Und sie war es auch, die dazu auffordern musste, die Frage der vom Conjunctivalsack ausgehenden Allgemeininfection genauer zu verfolgen, um so mehr, als die Untersuchungen der deutschen Pestcommission für diesen bisher wenig beachteten Infectionsweg bereits wichtige Anhaltspunkte und Fingerzeige gegeben haben.



IV. Die vom Conjunctivalsack ausgehende experimentelle Allgemeininfection.

Pestinfection vom Conjunctivalsack aus.

Da die Untersuchungen der deutschen Pestcommission den Anlass gegeben haben für das genauere Studium des in Rede stehenden Infectionsweges, so seien die betreffenden Resultate derselben kurz mitgetheilt. Bei ihren experimentellen Forschungen über die Pest hat die deutsche Pestkommission (27) den Nachweis erbracht, dass die Pestinfection bei Versuchsthieren ausser bei cutaner und subcutaner Impfung und der Verabreichung von Pestbacillen per os auch noch von anderen Schleimhäuten erfolgen kann. Und gerade vom unverletzten Conjunctivalsack aus fanden die Pestbacillen mit gefährlicher Sicherheit den Weg in den thierischen Organismus. Die empfänglichsten Thiere, die Ratten, starben regelmässig nach 3 bis 4 Tagen, wenn deren Bindehaut mittels eines in Reincultur von Pestbacillen getauchten Glasstabes nur leicht berührt wurde, so dass eine Verletzung absolut vermieden wurde. Die Infection erfolgte auch, wenn den Ratten pestbacillenhaltige Excrete in den Bindehautsack gebracht wurden; die Thiere starben stets in derselben Zeit und unter denselben Erscheinungen, wie bei Anwendung von Reinculturen von Pestbacillen. Der Sectionsbefund bei den erfolgreich mit Darminhalt in den Bindehautsack geimpften Ratten war ein typischer: Maxillardrüsen beiderseits geschwollen, mit zahlreichen Pestbacillen durchsetzt, ebenso die grosse Milz, im Magen zahlreiche kleinste Hämorrhagien. Die prompte Wirkung der Pestbacillen von diesem Wege aus tritt noch mehr hervor, wenn man sich vergegenwärtigt, dass in dem angewandten Darminhalt nur wenige Pestbacillen gewesen sind und die Controlimpfungen an Mäusen, welche stets mit demselben Material subcutan ausgeführt wurden, damit vergleicht. Während in allen Fällen bis auf einen die mit dem Gemisch geimpften Mäuse am Leben blieben, genügten für den intacten Conjunctivalsack dieselben wenigen Bacillen, um eine tödtliche Infection herbeizuführen. Aehnlich den Ratten erwiesen sich Affen vom Conjunctivalsack aus der Pestinfection zugänglich. Ueber das Zustandekommen dieser Infectionen spricht die Commission in ihrem Berichte bereits die Annahme aus, dass in diesen Fällen das infectiöse Material von der Conjunctiva aus durch den Thränennasencanal in die Nase gelangt sei und entweder von hier aus oder weiter fortschreitend von der Maulhöhle aus Drüsenschwellungen und von da aus die tödtlich verlaufende Pestsepticämie hervorgerufen habe.

War durch diese Untersuchungen der deutschen Pestcommission bewiesen, dass vom Conjunctivalsack aus ein Weg gegeben ist, auf dessen



Bahn Septicämieerreger, ohne dass eine Verletzung gesetzt wird, Aufnahme in das Lymph- und Blutgefässsystem finden, so erhebt sich die Frage: wo erfolgt die Infection?

Es ist von vornherein denkbar, dass eine Allgemeininfection vom Conjunctivalsack aus auf 2 Arten erfolgen kann:

1. Die Infectionserreger treten direct durch die Epithelien der Bindehaut hindurch und gelangen so in die Lymphbahnen. Diese Frage würde daher mit der Durchlässigkeit der Conjunctiva für pathogene Mikroorganismen zusammenfallen.

2. Oder der Conjunctivalsack ist nur ein vorübergehender Aufenthaltsort, die pathogenen Keime werden von dem Thränenstrom fortgespült an andere Stellen, an denen für ihre Aufnahme günstigere anatomische Bedingungen geschaffen sind.

1. Ist die intacte Conjunctiva für Mikroorganismen durchgängig?

Die Möglichkeit, dass eine intacte Schleimhaut von pathogenen Mikroorganismen durchdrungen wird, muss von ihrer anatomischen Beschaffenheit abhängen. Ein Vergleich mit anderen Schleimhäuten zeigt die Conjunctiva nicht besonders geeignet für die Aufnahme und Resorption corpusculärer Elemente. Verhindert wird dies zunächst durch die ständige Thränenbewegung, dann besitzt sie auf den Lidern ein mächtiges geschichtetes Cylinderepithel, ihr subconjunctivales Gewebe geht hier in das straffe, verfilzte Bindegewebe des Tarsus über. Erst nach der Uebergangsfalte zu bildet das Epithel unregelmässige Buchten und enthält die Tunica propria lymphoide Zellen in wechselnder Anzahl. Diese bilden die bekannten Knötchen, von deren Kuppe bisweilen Leukocyten durch das Epithel auf die Oberfläche wandern. Auch beim Menschen ist die Durchwanderung von Leukocyten jedoch nur in geringerem Grade von Stöhr beobachtet. Die Conjunctiva sclerae ist durch ihr geschichtetes Pflasterepithel geschützt.

Während wir wissen, dass im Allgemeinen ein solches Epithellager von Mikroorganismen ohne irgend eine Läsion nicht durchdrungen werden kann, ist gerade für die normale Conjunctiva die Durchlässigkeit für pathogene Arten behauptet, aber, wie mir scheint, nicht bewiesen. Braunschweig (10) war der Erste, welcher Versuche anstellte, um die Durchlässigkeit der gesunden Conjunctiva für pathogene Bakterien zu prüfen. Er verfuhr in der Weise, dass „Mengen von Reinculturen vermittelst der Platinöse oder mit dem runden Ende eines Glasstabes auf die Lidbindehaut aufgestrichen wurden. Eine Läsion wurde sorgsam vermieden und



dürfte auch kaum vorgekommen sein." Er verwandte zuerst Culturen von Staphylokokken, die Versuche waren negativ, ausser einer leichten Infection der Bindehaut bei einigen Thieren blieb jede Erkrankung aus. Ebenso wenig gelang es ihm Milzbrand, Mäusesepticämie, Hühnercholera, Tetragenus, Aspergillus flav. zur erfolgreichen Ansiedelung zu bringen. Dagegen erzielte er Allgemeininfection der Thiere, als er nach derselben Methode den von Ribbert gefundenen Bacillus der Darmdiphtherie der Kaninchen verwandte; fast alle Thiere wurden unter dem Bilde einer eiterigen diphtheroiden Conjunctivitis krank und gingen ein, und zwar Mäuse nach einigen Tagen, Meerschweinchen durchschnittlich nach einer Woche oder mehreren, ebenso Kaninchen. Die Section ergab: geschwollene Halsdrüsen, Knötchen in Milz und Leber mit Bacillen und Geschwüre im Dünndarm. Braunschweig folgert aus diesen Versuchen, dass durch das blosse Auftragen von Reinculturen Ribbert'scher Bacillen auf die gesunde, unverletzte Bindehaut eine Entzündung hervorgerufen wird, an welche sich Allgemeininfection mit tödtlichem Ausgang anschliesst. Er hält durch seine Versuche die Durchlässigkeit der unversehrten Conjunctiva für einen pathogenen Mikroorganismus für zuerst von ihm erwiesen. Wenn auch ohne Weiteres zuzugeben ist, dass von jeder Schleimhaut, auch von der Conjunctiva gelegentlich eine Allgemeininfection erfolgen kann, wenn es den pathogenen Keimen gelingt, durch die Epithelien hindurch in das Lymphgefässsystem zu gelangen, so ist andererseits der Schluss Braunschweig's, dass mit seinen Versuchen die Durchlässigkeit der Conjunctiva intacta bewiesen erscheine, noch nicht gerechtfertigt. Einmal ist seine Methode Reinculturen mit Platinöse oder Glasstab auf die Conjunctiva zu streichen, für die Beantwortung der Frage nicht einwandsfrei genug, denn bei der hohen Penetrirungsfähigkeit, wie sie der Ribbert'sche Bacillus besitzt, ist selbst das leiseste Bestreichen der Schleimhautepithelien nicht gleichgültig, wenn dieselben dadurch auch nur zeit- oder theilweise in ihren obersten Lagen aus einander gedrängt werden sollten. Ferner können wir mit Sicherheit von der Durchlässigkeit einer Schleimhaut für Bakterien nur dann sprechen, wenn es ausgeschlossen ist, dass die Keime von ihr aus gleichzeitig noch auf andere Schleimhäute übergehen können, wo sie bessere Bedingungen zur Aufnahme finden. Eine gleichzeitige Infection der Thiere vom Magendarmcanal ist aber in Braunschweig's Versuchen nicht ausgeschlossen, da der Weg für die Ribbert'schen Bacillen dahin frei stand und da wir wissen, dass die Resorption dieser Bakterien gerade durch die Follikel der Tonsillen und des Darmes erfolgt. Und gerade bei den Thieren, wo der Krankheitsverlauf so schleppend war, dass sie erst nach Wochen eingingen, ist diese Annahme naheliegend. Eebenso wenig beweisend scheinen mir die Versuche von Conte (15)



zu sein. Er wollte das Durchgehen von 3 Contagien durch die unverletzte Conjunctiva prüfen. Die Culturen wurden eingeträufelt und der Bindehautsack dann mit sterilem Wasser nach bestimmten Zeiten ausgespült. Blieb bei Lyssa das Virus $^1/_2$ bis 1 Stunde im Bindehautsack, so trat bei Kaninchen keine Erkrankung ein, bei 4 bis 10stündigem Aufenthalt erkrankte die Hälfte der Thiere. Bei Rotz erkrankte kein Meerschweinchen, wenn nach 5 bis 10 Minuten ausgespült wurde, nach $^1/_2$ bis $1^1/_2$ Stunde erkrankte ein starker Procentsatz und nach $6^1/_2$ stündigem Aufenthalt der Keime erkrankten alle Thiere. Bei Hühnercholera genügte schon eine Berührung von 1 Minute Dauer, um bei fast allen Kaninchen den Tod herbeizuführen. Bei all' diesen Versuchen ist es ebenfalls nicht ausgeschlossen, dass die Infection irgend wo anders als durch die Conjunctiva hindurch erfolgt ist, die Ausspülung hat den Transport der Keime noch befördert und Conte macht dann selbst auf diese Fehlerquelle aufmerksam. Ob die intacte Conjunctiva durchlässig ist für pathogene Mikroorganismen, bedarf daher und schon deshalb noch der Untersuchung, weil die Anschauung über das Zustandekommen von gewissen Bindehauterkrankungen, z. B. Diphtherie, noch keine einheitliche ist. Wir können aber die Frage nach der Durchlässigkeit der intacten Conjunctiva für Bakterien nur dann einwandsfrei beantworten, wenn wir den Mikroorganismen den Weg nach anderen Schleimhäuten versperren und gleichzeitig durch Verwendung von flüssigen Culturen jede gröbere Berührung der Schleimhaut vermeiden. Bei keiner anderen Schleimhaut ist dies so leicht zu erreichen, wie bei der Conjunctiva. Bei einer Reihe von Kaninchen, Meerschweinchen und Mäusen habe ich daher die Thränenwege verödet, und zwar nach folgendem Verfahren: Bei den Kaninchen wurde eine feine Galvanocauterschlinge in den Thränenschlitz eingeführt, dieselbe mit einer Sutur umstochen, die Wandung des Schlitzes nun durch Erglühen des Galvanocauters verbrannt und dann noch dazu die Sutur angezogen und geschlossen. Die Naht wurde nach 6 Tagen entfernt und noch weitere 8 Tage die völlige Heilung des operativen Eingriffes abgewartet. Bei den Meerschweinchen wurden die Thränenpunkte ausgiebig durch den Thermocauter geschlossen und bei den Mäusen Thränenpunkte und der innere Augenwinkel zerstört und der Vernarbung überlassen. Ob in der That der Abfluss nach der Nase auf der operirten Seite verlegt war, wurde dann noch controlirt. Träufelte ich den Thieren je nach ihrer Grösse einen oder mehrere Tropfen einer verdünnten Methylenblaulösung in den Bindehautsack, so blieb auf der operirten Seite die Blaufärbung der Nasenschleimhaut aus, während auf der nicht operirten Seite nach wenigen Secunden die Verfärbung der Nasenschleimhaut erkennbar war. Nachdem nun noch 2 Tage abgewartet wurden, um die Wirkung etwaigen Farb-

stoffes auszuschliessen, wurde zunächst folgender Versuch ausgeführt: 2 Kaninchen und 2 Meerschweinchen wurden 2 Tropfen einer virulenten Milzbrandbacillenbouilloncultur in den abgeschlossenen Bindehautsack eingeträufelt: Die Thiere blieben alle gesund. Als der Versuch mit frischem Milzblut einer an Milzbrand verendeten Maus an denselben Versuchsthieren nach 10 Tagen erneuert wurde, blieben die beiden Kaninchen und das eine Meerschweinchen wiederum gesund. Das zweite Meerschweinchen ging 7 Tage später an Milzbrand zu Grunde. Anscheinend war hier in Folge der Verödung der Thränenwege durch Stauung des Secretes ein pathologischer Zustand geschaffen, welcher die Infection ermöglicht hatte. Im Uebrigen sprechen die Versuche jedenfalls dafür, dass die intacte Conjunctiva für die Milzbrandkeime undurchlässig ist.

Controlthiere waren in diesen Versuchen leider nicht verwendet, wohl aber in den nunmehr mitzutheilenden.

Eine Versuchsreihe mit Bacillen der Mäusesepticämie, die nach 2maliger Passage durch den Thierkörper gewonnen wurden, ergab:

A. Thiere, bei denen die Thränenwege verödet			B. Thiere, bei denen die Thränenwege offen		
1. Maus	L. Auge: 2 Oesen Bouilloncultur	Thiere bleiben alle gesund	1. Maus	L. Auge: 2 Oesen Bouilloncultur	† am 3. Tage an Mäusesepticämie
2. „	„		2. „	„	† am 4. Tage an Mäusesepticämie
3. „	„		3. „	„	Thier nach dem Versuch verunglückt

Die Thiere, bei denen die Conjunctiva allein der Infection ausgesetzt war, blieben gesund; von denen, wo die Bacillen den Thränenwegen folgen konnten, starben zwei an typischer Septicämie, das dritte Thier war leider nach dem Versuche verunglückt.

Ebenso prompt war das Resultat bei dem Versuche mit Hühnercholera:

A. Thiere, bei denen die Thränenwege verödet			B. Thiere, bei denen die Thränenwege offen		
1. Grosses Kaninchen	L. Auge: 3 Oesen Bouilloncultur	Thiere bleiben gesund	1. Grosses Kaninchen	L. Auge: 3 Oesen Bouilloncultur	† nach 36 Std. (septicämische Form der Hühnerchol.)
2. Grosses Kaninchen	„		2. Grosses Kaninchen	„	† nach 3 Tag. (septicämische Form der Hühnerchol.)



Sind diese Versuchsreihen auch verhältnissmässig klein, so ist der Unterschied im Resultat doch zu auffallend, als dass man ihn übersehen könnte. Wo der Weg zur Nase den pathogenen Keimen frei stand, trat die Infection auf, von der Conjunctiva allein erfolgte dieselbe nicht. Es lässt sich hieraus wenigstens der Schluss ziehen, dass zwischen Conjunctiva und Nasenschleimhaut ein erheblicher Unterschied im Widerstand pathogenen Keimen gegenüber besteht und es unterliegt für uns keinem Zweifel mehr, dass die unversehrte Conjunctiva für pathogene Keime undurchlässig ist, eine um so grössere resorptive Thätigkeit aber der Nasenschleimhaut zugesprochen werden muss.

2. Allgemeininfection vom Conjunctivalsack aus.

Wenn nach obigen Versuchen als gesichert angesehen werden kann, dass die vom unverletzten Conjunctivalsack ausgehende experimentelle Allgemeininfection nicht von der Conjunctiva selbst erfolgt, weil ihre anatomische Beschaffenheit für die Aufnahme corpusculärer Elemente wenig geeignet ist, so erhebt sich die Frage: Wo finden sich im Verlauf dieses Infectionsweges günstigere Bedingungen für das Eindringen der pathogenen Keime in die Lymphbahnen? Und mit welchen Arten lässt sich vom intacten Conjunctivalsack aus Allgemeininfection erzielen?

Sollen experimentelle Untersuchungen über diesen Infectionsweg Auskunft geben, so müssen von vornherein mehrere Bedingungen erfüllt werden: Die verwendeten Culturen müssen volle Virulenz besitzen und jede gröbere Berührung der Conjunctiva muss ausgeschlossen sein. Um einigermassen sicher zu sein, dass die Keime auf ihrem Wege vom Auge zur Nase und Rachen nicht erst vom Darmtractus, wohin sie schliesslich gelangen können, aufgenommen sind, habe ich zuerst mit Septicämieerregern ersten Ranges operirt, welche die erste sich ihnen bietende Gelegenheit benutzen, um in die Lymphbahnen zu gelangen.

Die Methode war daher bei meinen Versuchen stets dieselbe: das Thier wird unbeweglich gehalten, mit der linken Hand das untere Lid etwas vom Bulbus abgezogen und mit der rechten Hand die Cultur — meist Bouilloncullur oder Aufschwemmung in Wasser — mittels einer feinen Pipette oder mit der Oese in den Conjunctivalsack eingeträufelt.

Gegen die Versuche kann der Einwand erhoben werden, dass in Wirklichkeit kaum jemals solche Mengen infectiöser Keime in einen Bindehautsack gelangen werden. Doch dies nimmt dem Experiment nicht seine Berechtigung, denn die Infectionsgefahr ist nicht immer der Keimzahl proportional.



a) Milzbrand.

Trotzdem Braunschweig berichtet, dass er mit Milzbrand keine Allgemeininfection vom Conjunctivalsack erzielen konnte und ich selbst unter den zahlreichen Milzbrandversuchen nur einzelne positive Resultate bekam, spricht folgende Versuchsreihe dennoch dafür, dass Milzbrandsporen auf diesem Wege gelegentlich ihren Weg in die Lymphbahnen finden können. Nachdem eine Milzbrandcultur durch 8 malige Thierpassage ihre vollste Wirkung erreicht hatte, wurden 3 Hausmäuse mit einer Sporenaufschwemmung inficirt:

	Infectionsmenge	Verlauf	Section. Bakteriol. Controle
1. Maus	1 Tropfen Sporen-Aufschw.	† nach 24 Std.	Allgem. Milzbrand. Reinculturen
2. „	„ „	† „ 24 „	„ „ „
3. „	1 2 mg-Oese Aufschwemmung	† „ 36 „	„ „ „

Wenn wir sonst Mäuse subcutan mit Milzbrandsporen inficiren, eröffnen wir in breiter Ausdehnung zahlreiche Lymphspalten und bringen die Sporen direct mit dem Lymphgefässsystem in Berührung. Dabei ist es nicht auffallend, wenn die Thiere in dem kurzen Zeitraum von 24 Stunden an Septicämie zu Grunde gehen. Bei diesen Thieren war aber eine Verletzung absolut ausgeschlossen und ein einziger Tropfen sporenhaltigen Wassers in den intacten Conjunctivalsack eingeträufelt hatte in derselben Zeit eine tödtliche Septicämie herbeigeführt. Dies uns damals überraschende Resultat legte die Annahme nahe, dass hier unter Umständen ein ganz gefährlicher Infectionsweg gegeben sei, und weitere Resultate sollten dies bestätigen.

b) Mäusesepticämie.

Bei den folgenden Versuchsreihen mit den Bacillen der Mäusesepticämie hatte ich stets Culturen von der grössten erreichbaren Virulenz zur Verfügung. Die Bakterien waren bei Versuchen, die Hr. Geheimrath Gaffky anstellte, wochenlang durch den Thierkörper gegangen und tödteten die Mäuse nach subcutaner Impfung innerhalb 2 bis $2^1/_2$ Tagen. Die Versuche waren folgende:

A. Versuchsreihe ohne Staub:

	Infectionsmenge	Verlauf	Befund
1. Maus	1 Tropfen Bouilloncultur	† nach 18 Std.	(Deckglaspräparate negativ? Gehirn nicht untersucht. Culturen verunglückt)
2. „	„ „	† „ 22 „	

(Fortsetzung.)

	Infectionsmenge	Verlauf	Befund
3. Maus	1 Tropfen Bouilloncultur	† nach 24 Std.	Mäusesepticämie. Reinculturen aus allen Organen
4. „	„ „	† „ 3 Tg.	Mäusesepticämie. Reinculturen
5. „	„ „	† „ 24 Std.	„ „
6. „	„ „	blieb gesund	
7. „	„ „	† nach 24 Std.	Mäusesepticämie. Reinculturen
8. „	„ „	blieb gesund	
9. „	„ „	† nach 4 Tag.	Mäusesepticämie. Reinculturen
10. „	„ „	† „ 24 Std.	„ „

B. Versuchsreihe mit Staub:

	1 Tropfen Bouilloncultur		
1. Maus	Strassenstaub	† nach 24 Std.	Mäusesepticämie. Reinculturen
2. „	Eisenschleifstaub	† „ 5 Tag.	„ „
3. „	Steinkohlenstaub	† „ 4 „	„ „
4. „	Wollscheerstaub	† „ 3 „	„ „
5. „	Strassenstaub	blieb gesund	
6. „	Wollspinnstaub	„ „	

C. Versuche an anderen Thieren:

1. Kaninchen	1 Tropfen Bouilloncultur	Thiere bleiben gesund
2. „	5 „ „	
1. Feldmaus	1 „ „	
2. „	2 „ „	

Von diesen Versuchen ist die erste Reihe ohne Staub besonders bemerkenswerth. Von den 10 Mäusen, denen 1 Tropfen hochvirulenter Bouilloncultur in den unverletzten Bindehautsack eingeträufelt war, starb über die Hälfte schon im Verlauf der ersten 24 Stunden an Septicämie. Ein derartig rapider Verlauf ist für Mäusesepticämie geradezu beispiellos. Bei subcutaner Impfung im Rücken, wo die Bacillen mit zahlreichen eröffneten Lymphspalten in directe Berührung gebracht werden, brauchten unsere sehr virulenten Culturen noch 2 bis $2^1/_2$ Tage, um zur allgemeinen Septicämie zu führen. Vom unverletzten Conjunctivalsack war dagegen in einzelnen Fällen die Septicämie schon nach 24 Stunden vollendet. Es folgt daraus, dass auf diesem Wege überaus günstige Bedingungen für die Aufnahme der Bakterien in die Lymphbahn gegeben sein müssen. Die Versuche mit gleichzeitiger Anwendung von Staub dienten zur Con-

trole, eine Beschleunigung der Allgemeininfection erfolgte durch denselben nicht. Die beiden Kaninchen und die gegen Mäusesepticämie immunen Feldmäuse wurden auf diesem Wege nicht inficirt; vielleicht kommt man bei Kaninchen mit grösseren Mengen zum Ziele.

c) **Hühnercholera.**

Auch bei diesen Versuchen kamen Culturen von enormer Virulenz zur Anwendung, der Stich in's Brustfleisch mit inficirter Nadel tödtete Tauben in 16 Stunden.

A. Versuchsreihe ohne Staub:

	Infectionsmenge	Verlauf	Befund
1. Hausmaus	1 Tropfen Bouilloncultur	† nach 14 Std.	Allgem. Septicämie. Reinculturen von Hühnercholera-Bakterien aus allen Organen
2. „	„	† „ 24 „	„ „
3. „	„	† am 4. Tage	„ „
4. „	„	blieb gesund	—
5. „	„	† am 5. Tage	Septicämie. Reinculturen
6. „	„	† nach 22 Std.	„ „

B. Versuchsreihe mit Staub:

	Infectionsmenge	Verlauf	Befund
1. Hausmaus	1 Tropf. Bouilloncultur Eisenschleifstaub	† nach 23 Std.	Septicämie. Reinculturen von Hühnercholera-Bakterien
2. „	Steinkohlenstaub	† „ 36 „	„ „
3. „	Strassenstaub	† am 5. Tage	„ „
4. „	Holzstaub	† „ 3. „	„ „
5. „	Steinkohlenstaub	† nach 22 Std.	„ „
6. „	Wollscheerstaub	† „ 4 Tag.	„ „

C. Versuche an anderen Thieren:

	Infectionsmenge	Verlauf	Befund
1. Kaninchen	1 Tropf. Bouilloncultur	† nach 8 Tag.	Septicämie. Reinculturen von Hühnercholera-Bakterien
2. „	3 „ „	† „ 2 „	„ „
1. Meerschw.	1 „ „	bleibt gesund	—
2. „	3 „ „	† nach 4 Tag.	Septicämie. Reinculturen von Hühnercholera-Bakterien

Diese Versuche bestätigen zunächst die Angabe von Conte, dass die Hühnercholerabakterien vom unverletzten Conjunctivalsack aus eine Allgemeininfection der Thiere herbeiführen können, selbst Meerschweinchen,



die sonst wenig empfänglich sind, können diesem Infectionsmodus erliegen. Die Versuche beweisen auf's Neue die nicht gering anzuschlagende Gefährlichkeit der vom Bindehautsack ausgehenden Infectionsbahn. Auffallend ist auch hier wieder der rapide Verlauf der Septicämie; von den ersten 6 Mäusen, denen 1 Tropfen Bouilloncultur in den Bindehautsack eingeträufelt war, starb allein schon die Hälfte noch im Verlaufe der ersten 24 Stunden, darunter sei besonders der eine Fall hervorgehoben, wo das Thier schon nach 14 Stunden der Septicämie erlegen war.

d) Allgemeininfection durch den Fränkel-Weichselbaum'schen Diplococcus lanceolatus.

Dass nicht bloss Erreger typischer Thiersepticämien, sondern auch Mikroorganismen, die in der menschlichen Pathologie eine hervorragende Rolle spielen, vom intacten Conjunctivalsack schwere Allgemeininfectionen herbeiführen können, hat sich in Versuchen mit dem Diplococcus lanceolatus feststellen lassen. Wir wissen jetzt auf Grund zahlreicher Untersuchungen von Uhthoff und Axenfeld (25), Gasparini (26), Raimund (29), Adler und Weichselbaum (30), Gifford und Anderen, dass der Fränkel-Weichselbaum'sche Diplococcus als Erreger des Ulcus corneae serpens und mancher z. Th. epidemisch auftretenden Conjunctivitis-Form für die locale Infection am Auge seine grösste Bedeutung besitzt. Dass sich bei Thieren an die locale Erkrankung am Auge eine tödtliche Allgemeininfection angeschlossen hätte, konnten weder Uhthoff und Axenfeld noch Gasparini feststellen. Nur nach intraocularer Impfung trat dieselbe bisweilen auf, wie Pertes (33) fand und Uhthoff bestätigte. Der Letztere fand an der Conjunctiva der Thiere bisweilen nur eine entzündliche Verdickung, die durch grauweisses Aussehen und rauhe Oberfläche charakterisirt war. Meine Versuche werden zeigen, dass der Fränkel-Weichselbaum'sche Diplococcus selbst vom unverletzten Conjunctivalsack aus den Weg in die Lymphbahnen des thierischen Organismus finden und tödtliche Allgemeininfectionen herbeiführen kann.

Voraussetzung für solche Versuche ist bei diesem empfindlichen Mikroorganismus der sichere Nachweis seiner Virulenz. Erst nach manchen vergeblichen Bemühungen mit Pneumomiesputa der verschiedensten Stadien gelang es, ein ausgewachsenes Kaninchen durch Verimpfung kleinster Mengen unter die Bauchhaut zu tödten: das Thier ging 48 Stunden nach der Infection an Septicämie ein. Die aus den Organen gezüchteten Diplokokken wurden zu folgender Versuchsreihe verwendet, bei der absichtlich grössere Mengen Bouilloncultur den Thieren eingeträufelt wurden.



A. Versuchsreihe ohne Staub:

	Infectionsmenge	Verlauf	Befund
1. Kaninchen	20 Tropfen Bouilloncultur	† nach 21 Std. Conjunctiva blass	Septicämie. Hochgradige hämorrhagische Entzündung der r. Nasenschleimhaut. Reinculturen d. Diplokokken
2. „	10 „ „	Thiere blieben gesund	—
3. Meerschw.	10 Oesen „		—
4. Hausmaus	3 Tropfen „		—
5. „	6 Oesen „	† nach 24 Std.	Septicämie. Reinculturen der Diplokokken
6. „	6 „ „	† am 3. Tage	„ „

B. Versuchsreihe mit Staub:

1. Kaninchen	20 Tropfen Bouilloncultur, Steinkohlenstaub	† nach 41 Std. Conjunctivitis	Septicämie. Reinculturen der Diplokokken. Oedem der r. Gesichtshälfte. Entzündung d. r. Nasenschleimhaut
2. „	10 Tropfen Bouilloncultur, Eisenschleifstaub	bleibt gesund keine Conj.	—
3. Meerschw.	10 Oesen Cultur, Eisenschleifstaub	—	—
4. Hausmaus	3 Tropfen Cultur, Steinkohlenstaub	† nach 48 Std. Conjunctivitis	Septicämie. Reinculturen der Diplokokken

Der Staub hatte, um dies gleich vorweg zu nehmen, in den positiven Fällen keine wesentliche Beschleunigung des Verlaufes zur Folge. Gleichwohl kann nicht bezweifelt werden, dass er die Infection durch Setzung kleiner Epithel-Verletzungen erleichtert. Denn in den tödtlich verlaufenden Fällen fand sich eine hochgradige Conjunctivitis mit Schwellung der Lider. Für Personen mit Diplokokken-Conjunctivitis ist daher der Staub ein gefährlicher Factor, und sei es auch nur für eine Begünstigung localer Infectionen am Auge. Bemerkenswerther aber für die Frage der Infection des menschlichen Organismus auf diesem Wege ist das Ergebniss der 1. Versuchsreihe ohne Staub. Von 6 Thieren starb die Hälfte an Septicämie. Ein grosses, gesundes Kaninchen, das keine Zeichen einer entzündlichen Reizung am Auge oder an der Nase zeigte, bekam im Verlaufe einer Stunde 20 Tropfen einer Diplokokkencultur in den normalen Bindehautsack eingeträufelt und war bereits 21 Stunden später an allgemeiner Septicämie eingegangen, während ein anderes, ebenso schweres Kaninchen, als Controlthier subcutan mit 1 ccm derselben Bouilloncultur unter die Bauchhaut inficirt, der Septicämie erst nach 48 Stunden erlag. Es folgt hieraus,



dass vom Bindehautsack ein Weg in den thierischen Organismus führt, auf dem ausserordentlich günstige Bedingungen gegeben sein müssen für die Aufnahme der Mikroorganismen in die Lymphbahnen. Die Bindehaut selbst war bei dem Kaninchen völlig reizlos und es konnten nach dem Tode desselben weder durch Deckglaspräparate noch culturell auf denselben Diplokokken mehr nachgewiesen werden. Dagegen ergab die Section eine hochgradige Entzündung der gesammten Nasenschleimhaut auf der inficirten Seite, die mit einer enormen ödematösen Schwellung der ganzen Gesichtshälfte verbunden war. Die Nasenschleimhaut war stark geschwollen, injicirt und von zahllosen kleinen Hämorrhagieen durchsetzt. Es konnte daher schon makroskopisch keinem Zweifel unterliegen, dass hier die Eingangspforte für die Infection zu suchen war. Bakteriologisch ergaben sich dann auch auf der Schleimhaut zahllose Diplokokken. Von hier aus wird der schnelle Eintritt der Erreger in die Blutbahn erklärlich. Dieselbe hämorrhagische Entzündung der Nasenschleimhaut mit Schwellung der betreffenden Gesichtsseite fand sich bei den Kaninchen in der Staub-Versuchsreihe.

Wenn ein kritischer Rückschluss vom Thierexperiment auf den Menschen gestattet werden kann, so müssen wir zuerst festhalten, dass die pathologischen Veränderungen, wie sie der Pneumococcus im menschlichen Organismus hervorruft, vorwiegend in localen exsudativen Entzündungen bestehen, während wir ihn bei seiner vollen Virulenz im thierischen Körper als Septicämie-Erreger kennen. Von den Organen aber, in welchen der Diplococcus seine stärksten pathogenen Eigenschaften entfaltet, kommen in erster Linie Lunge und Gehirn in Betracht. Wenn es nach unseren Versuchen daher feststeht, dass vom unverletzten Conjunctivalsack zur Nase bei Thieren ein Weg gefunden ist, auf dessen Bahn die Diplokokken in die Lymphbahnen aufgenommen werden können, so fragt es sich, ob dies beim Menschen nicht gelegentlich auch der Fall sein kann und ob hier nicht eine experimentelle Grundlage zu finden ist für die Genese mancher Meningitis cerebrospinalis? Weitere Untersuchungen sollen sich mit der Verwerthung dieses experimentellen Infectionsweges für einzelne Fragen der menschlichen Pathologie noch beschäftigen. Vorläufig entspricht es dem Rahmen dieser Arbeit, experimentell auf diesen wenig beachteten Infectionsweg hingewiesen zu haben.



V. Anatomische Untersuchungen über die Resorption corpusculärer Elemente und die Eingangspforten der Keime auf dem vom Conjunctivalsack ausgehenden Infectionswege.

So viel geht zunächst aus den bisher mitgetheilten Versuchen hervor, dass bei unseren Versuchsthieren auf dem Wege vom unverletzten Conjunctivalsack aus ausserordentlich günstige und gefährliche Bedingungen gegeben sein müssen für das Eindringen von Infectionserregern in die Lymphbahnen. Denn wir haben gesehen, dass von hier aus die schwersten Allgemeininfectionen der Thiere herbeigeführt werden können, ohne dass das Experiment auch nur die geringste Verletzung des Gewebes zu setzen braucht. Dazu kommt als besonders bemerkenswerthe Thatsache, dass — die volle Virulenz der Erreger vorausgesetzt — in einem grossen Procentsatz der Versuche die Septicämieen viel rapider verlaufen, als wenn die Krankheitserreger direct mit den eröffneten Lymphbahnen des subcutanen Gewebes in Berührung gebracht werden. Es sei hier nochmals an die Versuchsreihen mit der Mäusesepticämie und den Pneumokokken erinnert. Neben dem experimentellen Hinweis auf diesen Infectionsweg war es daher nicht unwesentlich, auch anatomisch die Eingangspforten der Keime zu verfolgen und die Erklärung für den schnellen Verlauf der Infection zu suchen. Selbstverständlich sind hier zunächst mannigfache Combinationen denkbar. So werden pathogene Keime aus der Nase durch den Rachen schliesslich in den Magendarmcanal gelangen und dort vom lymphatischen Apparat aufgenommen werden können.

Eine solche Erklärung wird aber nur für diejenigen Krankheitserreger in Betracht kommen, die erfahrungsgemäss vom Verdauungstractus aus Infectionen bewirken, nicht aber z. B. für unsere Versuche mit Mäuse-Septicämiebacillen und Fränkel-Weichselbaum'schen Diplokokken.

Auch die Schnelligkeit, mit der in einem Theile unserer Versuche die Infection erfolgte, weist auf eine andere Eintrittspforte hin. Wir wissen aus den Experimenten von Schimmelbusch (22), dass schon nach der überraschend kurzen Zeit von 10 Minuten die Amputation des mit Milzbrand inficirten Mäuseschwanzes den Tod an Milzbrand bei dem Thier nicht mehr fernzuhalten vermag; Schimmelbusch hat ferner gezeigt, dass bei solchen Infectionsversuchen schon nach $^1/_2$ bis 1 Stunde Milzbrandbacillen selbst in den inneren Organen, Lunge, Milz, Nieren, durch die Cultur nachzuweisen sind. Es lässt sich hieraus der Schluss ziehen, dass, wenn eine Septicämie schon innerhalb der ersten 24 Stunden vollendet sein soll, eine rapide Aufnahme kurz nach der Infection erfolgen muss. Dies wird auch für unsere Versuche, unter denen wir Septicämieen in 14 bis 22 Stunden erlebt haben, zutreffen müssen. Es kommen daher für



unseren Infectionsweg nur die erstbetheiligten Lymphbereiche in Betracht. Dass die Conjunctiva nicht die Eintrittspforte abgiebt, geht aus den Versuchen hervor, bei denen nach Verödung der Thränenwege der Bindehautraum allein inficirt war. Alles, besonders der Sectionsbefund bei den an Pneumokokken-Infection eingegangenen Kaninchen, deutet daher zunächst auf die Thränenwege und Nase. Es ist Sticker's (24) Verdienst, in der neueren Zeit nachdrücklich auf die Nase als Eingangspforte für verschiedene Erkrankungen hingewiesen zu haben, z. B. für Lepra, Gesichtslupus und andere Krankheiten der Lymphcapillaren. Experimentelle Bestätigungen solcher klinischen Beobachtungen und auf denselben aufgebauter Infectionshypothesen müssen aber noch immer erwünscht erscheinen. War daher unsere Annahme richtig, dass bei den vom intacten Conjunctivalsack aus experimentell erzeugten Allgemeininfectionen hauptsächlich die Nase als Eingangspforte in Betracht kommt, so musste sich die Annahme anatomisch durch eine Methode controliren lassen, die bisher noch nicht zur Anwendung gekommen ist. Wenn man feinst vertheilte Aufschwemmungen von Carmin oder chinesischer Tusche in den Conjunctivalsack einträufelt, die Thiere nach verschiedenen Zeiträumen tödtet, so muss sich die Ausbreitung dieser feinen Elemente mikroskopisch anatomisch verfolgen und die Aufnahme der körperlichen Theilchen in die Lymphbahnen feststellen lassen. Und der Schluss war dann gerechtfertigt, dass die Mikroorganismen auf demselben Wege in das Lymphsystem gelangen, dem diese feinen Theilchen folgen. Ich habe daher folgende Versuche angestellt: Einer Reihe von Mäusen wurden verschiedene Mengen einer feinen wässerigen Aufschwemmung von Carmin, einer anderen Reihe chinesischer Tusche in den linken Bindehautsack eingeträufelt und die Thiere nach 2, 4, 24 Stunden getödtet. Die Köpfe wurden sofort in Alkohol gehärtet, in Salpetersäure-Alkohol entkalkt, in Celloidin eingebettet und davon Frontalschnitte angefertigt, die in lückenlosen Serien von der Nasenspitze bis zum Gehin reichten. Die Untersuchung zeigte bald, dass, wenn man zu geringe Mengen verwendet, z. B. nur eine Oese von der Aufschwemmung, die Carmin- und Tuschetheilchen nur eine kurze Strecke weit auf dem Thränenwege vorgedrungen waren und den Epithelien nur anliegend getroffen wurden. Es wurde deshalb zu grösseren Mengen übergegangen, 2 Mäusen wurde jede halbe Stunde eine Oese eingeträufelt, die Thiere dann nach 8 Stunden getödtet. Jetzt liess sich mit Sicherheit constatiren, dass im Verlauf des Thränenweges sowohl wie von der Nasenschleimhaut aus ein reichliches Eindringen der Carmin- und Tuschetheilchen durch die Epithelien hindurch in die Submucosa erfolgt war. Zur Illustration diene die beigefügte Abbildung; dieselbe stellt einen 40μ dicken Frontalschnitt durch den Kopf



einer Maus dar in der Mitte zwischen Nasenspitze und Augen mit Wegfall des Unterkiefers. Wir sehen in der linken Hälfte, dass die Carminkörnchen den Thränennasengang fast völlig ausfüllen. Von hier aus lässt sich dann verfolgen, wie die Carminkörnchen zwischen die Epithelzellen eingedrängt liegen und schliesslich subepithelial zu liegen kommen. Theilweise in Zellen eingelagert, theilweise extracellulär treffen wir in diesem wie in zahlreichen anderen Schnitten Carminkörnchen in der Submucosa zerstreut an. Die beweisendsten Bilder lieferten immer die ungefärbten Schnitte. Hr. Geheimrath Bostroem hatte die Güte, diese anatomischen Untersuchungen zu controliren; es sei ihm hiermit der ergebenste Dank ausgesprochen. Sind diese Untersuchungen auch noch nicht soweit gediehen, dass sich über den ganzen Transportweg von der Nase zum Gehirn etwas Positives aussagen lässt, so genügen sie für die Erklärung unserer Infectionen doch vollständig. Sie haben den anatomischen Beweis erbracht, dass im Verlauf der Thränenwege eine Aufnahme corpusculärer Elemente in die subepithelialen Lymphspalten stattfinden kann. An der Conjunctiva selbst hat sich ein solches Eindringen der Carmin- und Tuschetheilchen nirgends constatiren lassen. Dies wird eben durch Thränenstrom und Lidschlag verhindert; auch dies Ergebniss bestätigt die Undurchlässigkeit der unverletzten Bindehaut corpusculären Elementen gegenüber. Erst wenn die Carmin- und Tuschetheilchen in den engen Thränenschlauch gespült werden, kommen sie mit den Epithelien in die innigste Berührung, werden theils mechanisch zwischen dieselben eingepresst und gelangen so durch die Epitheldecke hindurch oder sie werden von Phagocyten aufgenommen und weiter transportirt. Bei pathogenen Mikroorganismen wird der Reiz des lebenden Virus auf die Zellen noch hinzukommen. Sind die feinen Carminkörnchen aus dem Thränenweg heraus in die freie Nasenhöhle gelangt, so kann auch von hier aus durch das zarte Epithel eine weitere Aufnahme derselben erfolgen. Besonders auf dem Boden der Nasenhöhle liessen sich mit Sicherheit die Körnchen zwischen den Epithelien nachweisen. Auch an dem Fusse des Septums liess sich ein solches Eindringen constatiren. Hier verdient noch ein Befund, der auch auf unserem Schnitt abgebildet ist, besonders hervorgehoben zu werden. Die Carmintheilchen sind am Septum in das Jacobson'sche Organ hineingelangt, sind also bereits mit einer dem Riechorgane zugehörigen, vom N. olfactorius versorgten, bei den Säugethieren sehr verbreiteten Einrichtung in innigster Berührung. Wir wissen durch Key und Retzius, dass die Lymphbahnen der Nase mit den von der Dura mater und Arachnoidea gebildeten Scheiden des N. olfactorius communiciren. Wenn also die corpusculären Elemente an Partieen angetroffen werden, die vom N. olfactorius versorgt werden, so mag für die Mikro-

organismen, sobald sie in die Lymphbahnen der Nase überhaupt gelangt sind, ein directer Weg in die Lymphbahnen des Gehirnes gegeben sein; ich selbst habe den Transport der Theilchen von hier aus nicht weiter verfolgen können. Jedenfalls bringen diese Untersuchungen die anatomische Bestätigung, dass auf dem Infectionsweg vom Conjunctivalsack aus im Verlauf des Thränenstromes und von den Schleimhautbuchten der Nase aus zur Aufnahme von Mikroorganismen die reichlichste Gelegenheit gegeben ist. Bei dieser massenhaften Aufnahme in Lymphbahnen, von denen die Keime auf kürzerem Wege als vom subcutanen Gewebe aus die Lymphbahnen der lebenswichtigsten Organe überschwemmen können, wird der schnelle Verlauf der Septicämie verständlich. Aber für die Beurtheilung unseres Infectionsweges scheint mir auch noch die Berücksichtigung der nächst der Nase in Betracht kommenden Schleimhautbezirke unerlässlich, des Nasenrachenraumes und des Rachens. Sind die Keime vom Conjunctivalsack unbehindert in die Nase gelangt, so ist bei den Thieren zunächst noch der Nasenrachenraum und der Rachen selbst der Infectionsgefahr ausgesetzt. Hier sind vielleicht die Eintrittspforten für die nicht so rapide verlaufenden Fälle unter unseren Versuchen zu vermuthen. Und gerade in der Möglichkeit, dass in so kurzer Zeit solche resorptionsfähige Schleimhäute wie die der Nase, des Nasenrachenraumes und des Rachens gleichzeitig von den Mikroorganismen aufgesucht werden können, scheint mir die Gefährlichkeit dieses Infectionsweges mit begründet zu sein. Aus dem ursächlichen Zusammenhang der Tonsillen-Infection mit der tuberculösen Erkrankung der Halsdrüsen, zwischen Angina und Gelenkentzündungen, den schweren Allgemeininfectionen bei Diphtherie und Scharlach wissen wir, dass von der krankhaft veränderten Rachenschleimhaut des Menschen Infectionskeime aufgenommen werden können. In wie weit aber die gesunde Rachenschleimhaut dazu im Stande ist, darüber konnte nur das Experiment Aufschluss geben. Anatomisch ist festgestellt, dass der Panzer des geschichteten Pflasterepithels seine wunden Punkte besitzt, denn nach den Untersuchungen Stöhr's (8) wird die Epitheldecke des Rachens dort, wo sie lymphatische Follikel überzieht, an den Tonsillen besonders, beständig von Leukocyten durchwandert und gelockert. Suschanneck (9) hat dann gezeigt, dass dieselben Verhältnisse auch für die Rachenmandel und das Cylinderepithel des Nasenrachenraumes zutreffen. Und Ribbert (32) war dann der Erste, welcher den experimentellen Nachweis erbrachte, dass bei solcher anatomischen Beschaffenheit eine Allgemeininfection vom unverletzten Rachen aus gelingen kann. Er spritzte Thieren Culturen vom Bacillus der Kaninchen-Diphtherie in die Mundhöhle. Die regelmässige Schwellung der Halslymphdrüsen, der Nachweis von Bacillenhaufen im Epithel der Tonsillen, die sonst keine schwereren Veränderungen auf-



wiesen, zeigte, dass wenigstens bei einem Theil der Thiere die Infection vom Rachen ausgegangen war. Erweitert sind diese Untersuchungen über die Rachenschleimhaut als Eingangspforte von Infectionen in jüngster Zeit durch Lexer (23). Dabei hat sich als bemerkenswerthes Resultat ergeben, dass die Rachenschleimhaut den verschiedenen pathogenen Arten gegenüber sich verschieden verhält. Lexer gelang es nicht, virulente Pneumokokken von der Rachenschleimhaut des Kaninchens zur Wirksamkeit zu bringen, während die Nasenschleimhaut des Kaninchens nach unseren Versuchen eine günstige Eintrittspforte für diese pathogene Art darstellt. Ebenso wenig gelang es Lexer, mit virulenten Staphylokokken eine Allgemeininfection vom unverletzten Rachen aus zu erzielen. Dagegen erlagen die Thiere, wenn ihnen hochvirulente Streptokokkenculturen in die Mundhöhle eingetropft wurden. Dass die Aufnahme in der That von den Organen der Rachenschleimhaut erfolgt war, wurde dann an histologischen Präparaten nachgewiesen. Dort, wo die Epithelbekleidung durch die Leukocyten-Durchwanderung durchbrochen und gelockert ist, fanden sich im Epithel die Streptokokken; von hier aus liess sich dann die Anfüllung der Lymphgefässe mit Kokken und die Verallgemeinerung der Infection verfolgen. Für unseren Infectionsweg ergiebt sich hieraus, dass eventuell auch der Nasenrachenraum und der Rachen berücksichtigt werden muss; als Haupteingangspforte ist aber auf Grund unserer anatomischen Untersuchungen die Schleimhaut der Nase anzusprechen.

Das Resultat dieser Arbeit lässt sich in Kürze dahin zusammenfassen:

1. Für locale Infectionen im Bindehautraum verdient der Staub grössere Beachtung, als ihm bisher geschenkt ist, denn neben feinen Epithelverletzungen, die durch ihn gesetzt werden können, steigt unter seinem Einfluss der Keimgehalt des Conjunctivalsackes über die normale Höhe.

2. Für experimentelle Allgemeininfectionen giebt es kaum einen zweiten so gefährlichen Infectionsweg wie den vom Bindehautsack ausgehenden.

3. Denn ohne dass das Experiment eine Gewebsverletzung zu setzen braucht, lassen sich mit Leichtigkeit vom intacten Conjunctivalsack die schwersten Allgmeininfectionen hervorrufen.

4. Auffallend ist dabei, dass in einem grossen Procentsatz die Septicämieen viel rapider verlaufen, als wenn die Erreger direct mit den Lymphbahnen des subcutanen Gewebes in Berührung gebracht werden.

5. Auf diesem bisher zu wenig beachteten Infectionswege kommt als Eingangspforte nicht die Conjunctiva in Betracht; ihr anatomischer Bau



und die Bespülung durch die Thränen bedingen ihre Undurchlässigkeit im intacten Zustande den pathogenen Arten gegenüber.

6. Dagegen muss eine grössere resorptive Thätigkeit der Nasenschleimhaut zugesprochen werden; durch die anatomische Untersuchung ist bewiesen, dass feine corpusculäre Elemente, die vom Conjunctivalsack in die Nase gelangen, im Verlaufe des Thränenweges und in den Schleimhautbuchten der Nase durch die zarten Epithelien hindurch in die submucösen Lymphspalten eindringen können. Als Haupteingangspforte für die pathogenen Mikroorganismen auf diesem Infectionswege ist daher die Nase anzusehen.

Zum Schluss spreche ich Hrn. Geheimrath Gaffky für die Anregung zu dieser Arbeit und die dabei gütigst gewährte Unterstützung meinen ergebensten Dank aus. Ebenso habe ich das Bedürfniss, Hrn. Professor Vossius für die mir ertheilte Erlaubniss zu bakteriologischen Untersuchungen und die Ueberlassung des Thiermateriales der Klinik ergebenst zu danken.



Litteratur-Verzeichniss.

1. Gifford, Ueber das Vorkommen von Mikroorganismen bei Conjunctiva eczematosa und anderen Zuständen der Bindehaut. *Archiv für Augenheilk.* Bd. XVII, 2.

2. Gayet, Recherches expériment. sur l'antisepsie et l'asepsie oculaires. *Arch. d'ophth.* I. T. VII.

3. Burchhardt, Ueber den Coccus, welcher die Ursache der Keratitis phlyct. ist. *Centralblatt f. prakt. Augenheilkunde.* Bd. XI.

4. E. Fick, *Ueber Mikroorganismen im Conjunctivalsack.* Wiesbaden 1887.

5. A. Weichselbaum, Ueber die Aetiologie der acuten Meningitis cerebrospinalis. *Fortschritte der Medicin.* Bd. V.

6. E. Valude, *Comptes rendus et mémoires du Congrès pour l'étude de la Tuberculose.* 1888.

7. Felser, Die Mikroorganismen des Conjunctivalsackes und die Antisepsis derselben. *Wratsch.* 1888. Ref. *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. V. S. 321.

8. Stöhr, Virchow's *Archiv.* Bd. XCVII.

9. Suschannek, Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie des Rachengewölbes. Ziegler's *Beiträge zur pathol. Anatomie.* 1888.

10. Braunschweig, Ueber Allgemeininfection von der unverletzten Augenbindehaut aus. *Fortschritte der Medicin.* 1889. Bd. VII.

11. Gombert, *Recherches expérimentales sur les microbes des conjunctives à l'état normal.* Paris 1889.

12. Galtier, *Comptes rendus de la société de biologie.* 1890.

13. Michel, *Lehrbuch der Augenheilkunde.* 1890.

14. van Genderen Stort, Mechanische Bedeutung der natürlichen Irrigation des Auges. *Archiv für Hygine.* 1891.

15. Leber, *Die Entstehung der Entzündung.* 1891.

16. E. Franke, Untersuchungen über die Desinfection des Bindehautsackes nebst Bemerkungen zur Bakteriologie desselben. v. Gräfe's *Archiv.* 1893. Bd. XXXIX.

17. J. Bernheim, Antisepsis des Bindehautsackes u. s. w. *Beiträge z. Augenheilkunde.* 1893. Hft. 8.

18. B. Hildebrand, Experimentelle Untersuchungen über Antisepsis bei der Staaroperation. *Ebenda.* 1893. Hft. 8.

19. Conte, Sur l'absorption des virus par les muqueuses. *Revue vétér.* 1893. Bd. XVIII.

20. Bach, Ueber den Keimgehalt des Bindehautsackes u. s. w. Gräfe's *Archiv.* 1894. Bd. XL.

21. Lachowicz, Ueber die Bakterien im Conjunctivalsack des gesunden Auges. *Archiv für Augenheilkunde.* Bd. XXX.



22. Schimmelbusch, Ueber Desinfection septisch inficirter Wunden. Ueber Bakterienresorption frischer Wunden. *Fortschritte der Medicin.* 1895.

23. E. Lexer, Die Schleimhaut des Rachens als Eingangspforte pyogener Infectionen. *Archiv für klinische Chirurgie.* 1897.

24. Sticker, Ueber den Primäraffect der Acne, des Gesichtslupus, der Lepra und anderer Krankheiten der Lymphcapillaren. *Dermatologische Zeitschrift.* 1898.

25. Uhthoff u. Axenfeld, Beiträge zur Bakteriologie der eitrigen Keratitis der Menschen. v. Gräfe's *Archiv.* Bd. XLII.

26. Gasparini, Sui microorganismi della congiuntiva allo stato normale. *Ann. di Ottalmol.* Vol. XXII, 6.

27. *Bericht über die Thätigkeit der zur Erforschung der Pest im Jahre 1897 nach Indien entsandten Commission.* 1899.

28. Leber u. Sattler, *VII. internat. ophthalm. Congress.* Heidelberg 1888.

29. Parinaud, *Annal. d'oculist.* 1894.

30. Adler u. Weichselbaum, *Das österreichische Sanitätswesen.* 1897. Nr. 26.

31. Baumgarten, *Jahresbericht.* 1888. S. 179.

32. Ribbert, Ueber einen bei Kaninchen gefundenen pathogenen Spaltpilz. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1887.

33. M. Pertes, Virchow's *Archiv.* Bd. CXL.

Erklärung der Abbildung.
(Taf. VI.)

Frontalschnitt durch den knöchernen Kopftheil einer Maus in der Mitte zwischen Nasenspitze und Auge.

A = Carminkörnchen den Thränennasengang erfüllend.
B = Durchtritt der Körnchen durch das Epithel desselben.
C = Frei in der Submucosa liegende Körnchen.
D = Mit Körnchen beladene Leukocyten subepithelial.
E = Körnchen in der freien Nase.
F = Aufnahme derselben durch die Nasenschleimhaut.
G = Carminkörnchen innerhalb des Jacobson'schen Organs.



Ueber Metakresol synth. „Kalle“.

Berichtigung.

Von

Dr. **H. Reinhardt**
in Biebrich a/Rh.

Die im XXIX. Bande (S. 377 flg.) dieser Zeitschrift in der Abhandlung „Ueber desinficirende Wirkung des Metakresols Hauff u. s. w.“ von Dr. Carl Seybold über die Löslichkeit des Metakresols „Kalle“ gemachten Angaben sind unzutreffend.

Das Metakresol synth. „Kalle“, nach dem D.R.P. Nr. 81 484 fabricirt, und wie es für pharmaceutische Verwendungen von der Firma Kalle & Co. in Biebrich a. Rh. in den Handel gebracht wird, bildet eine wasserhelle, stark lichtbrechende Flüssigkeit vom Siedepunkt 201·7° (Quecksilberfaden ganz in Dampf; $b = 760^{mm}$ ohne Correction für $t^0 = 26^0$ C.). Es erstarrt leicht in einer Kältemischung zu einer schneeweissen Krystallmasse vom Schmelzpunkt + 10·1° C. und löst sich leicht zu 2 Procent in Wasser.

Diese Löslichkeit ist durchaus nicht eine specifische Eigenschaft des Metakresols Hauff, sondern jeglichen entsprechend reinen Metakresols. Ob 2 Procent aber die grösste Löslichkeit des absolut reinen Körpers ist. mag vorläufig unerörtert bleiben.

Was die von Seybold citirten Angaben von Schütz (Hygienische Rundschau 1896, Nr. 7) anbelangt, so sagt Verfasser selbst, dass er die Löslichkeit des Metakresols[1] nur in „grober“ Weise bestimmt habe. Die scheinbare Uebereinstimmung der gefundenen Löslichkeit von 0·5 Procent mit der Zahl in Gruber's Tabelle[2] (0·53 Procent für Metakresol) mag ihn veranlasst haben, die Sache nicht eingehender zu untersuchen und sich mit der Beobachtung der eintretenden Emulsionsbildung zu begnügen.

[1] Das Präparat wird als gelbbraune (!), ölige, klare Flüssigkeit beschrieben.

[2] Ueber die Löslichkeit der Kresole in Wasser und über die Verwendung ihrer wässerigen Lösungen zur Desinfection. *Archiv für Hygiene.* Bd. XVII.



Es ist eine ganz natürliche Erscheinung, dass sich Hand in Hand mit der fortschreitenden Erkenntniss der Eigenschaften der absolut reinen Kresole auch die Fabrikation dieser Körper sich mehr und mehr vervollkommnen muss. Jedenfalls entspricht das Metakresol synth. Kalle den höchsten Anforderungen, welche gestellt werden können. Das erhellt am deutlichsten aus nachstehender kleinen Tabelle:

Metakresol.

	nach Städel[1]	Hauff	Kalle
Siedepunkt	?	198/99°	201·7°
Schmelzpunkt	+ 3—4° C.	– 4° C.	+ 10·1° C.
Löslichkeit in Wasser	?	2 Procent	2 Procent

Es ist durch die Fabrikationsart geradezu ausgeschlossen, dass das synth. Metakresol Kalle auch nur Spuren von Phenol oder von Isomeren oder Homologen oder gar Pyridinbasen und ähnliche Verunreinigungen enthielte.

Bereits Schütz hat die hervorragenden Eigenschaften des reinen Metakresols, insbesondere die rasche bactericide Wirkung und relative Ungiftigkeit desselben im Vergleich zu anderen Phenolen und Phenolpräparaten nachgewiesen und hervorgehoben. Die Resultate Seybold's, zum Theil an anderen Bakterien ermittelt, stehen damit vollkommen im Einklang, sie ergänzen die Schütz'sche Arbeit in befriedigender Weise und lassen es nicht gerechtfertigt erscheinen, das Metakresol Kalle dem Hauff'schen Präparat gegenüber als minderwerthig anzusehen; denn der einzige Nachtheil, der als Grund hierfür angeführt werden könnte, nämlich die angeblich nur 0.5 Procent betragende Löslichkeit des Kalle'schen Metakresols, existirt nicht.

Ich erlaube mir zum Schlusse darauf hinzuweisen, dass Muster des reinen Metakresols Kalle für wissenschaftliche Untersuchungen jederzeit von Kalle & Co. bereitwillig abgegeben werden.

[1] *Berliner Berichte.* 1885. Nr. 18. S. 3443.

[Aus dem Königl. hygienischen Institut der Universität zu Königsberg i/Pr.]
(Director: Prof. Dr. E. v. Esmarch.)

Untersuchungen von Butter und Milch auf Tuberkelbacillen.

Von

Dr. **Ascher,**
Königl. Stadtwundarzt in Königsberg i/Pr.

Das Auffinden von Tuberkelbacillen in der Berliner Butter und Milch war die Veranlassung zu einer Prüfung der hiesigen Verhältnisse. Es wurde zuerst in der von Rabinowitsch[1] vorgeschlagenen Weise verfahren: Die Butter wurde im Brutschrank verflüssigt, ein Gemisch der hierbei entstehenden Schichten 1 bis 3 Meerschweinchen in die Bauchhöhle injicirt, und gleichzeitig wurden Platten gegossen und Deckglaspräparate untersucht. Später wurde das Obermüllersche[2] Centrifugirverfahren angewandt: schnelle Verflüssigung der Butter im Wasserbade von 37°, Centrifugirung der flüssigen und durch wiederholtes Erwärmen flüssig gehaltenen Butter und Verimpfung des durch geeignete Manipulationen gewonnenen Sedimentes. In Rücksicht darauf, dass Petri[3] gefunden hatte, dass durch Verimpfung von Butter mit Tuberkelbacillen oder den diesen ähnlichen säurefesten Stäbchen schnellere und ausgedehntere Sectionsbefunde zu erhalten waren, wurde häufig neben der Verimpfung des reinen,

[1] Rabinowitsch, Tuberkelbacillen in der Marktbutter. *Diese Zeitschrift.* 1897. Bd. XXVI. S. 90.

[2] Obermüller, Weitere Mittheilungen über Tuberkelbacillen in der Marktbutter. *Hygienische Rundschau.* 1899. Nr. 2.

[3] Petri, Zum Nachweis der Tuberkelbacillen in Butter und Milch. *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt.* 1898. Bd. XIV. Hft. 1.



in Bouillon aufgeschwemmten Sedimentes flüssige Butter plus Sediment verimpft. Die Zahl der jedes Mal benutzten Versuchsthiere wurde durch den Vorrath an Thieren bestimmt; es war sehr schwer, nach Ostern sogar absolut unmöglich, eine grössere Menge Meerschweinchen zu erhalten. — Die Milch wurde centrifugirt und ein Gemenge von Rahm und Sediment eingeimpft, bei der Magermilch ein Gemenge der obersten Schicht und des Sedimentes.

Zunächst sei bemerkt, dass säurefeste Petri'sche, den Tuberkelbacillen ähnliche Stäbchen niemals gefunden wurden, wohl aber eine Reihe Stäbchen, darunter 2 Mal ein ziegelrothe Culturen bildendes Stäbchen und verschiedene Kokken, darunter ein Streptococcus, der Milch zum Gerinnen bringt und sich nach Gram nicht färben lässt, ferner auf den Platten häufig Hefen; Tuberkelbacillen wurden durch den Thierversuch bei zwei Butterproben von den untersuchten 27 Proben bezw. 22 Entnahmestellen nachgewiesen. — In den Fällen, bei denen in der Tabelle hinter die römische Ziffer Buchstaben gesetzt wurden, wurden 2 Mal Proben verimpft: Ia und b ist eine kleinste ländliche Meierei, IIIa und b eine mittlere und IIa und b, IXa und b, XVIa und b sind grosse Meiereien. XVI schickt ihre Butter ausschliesslich nach Berlin. — Das eine Mal, wo Tuberkelbacillen nachgewiesen wurden, handelte es sich um diese letztere Nr. XVI. In XVIa war das Thier Nr. 44 getödtet worden, und zwar 7 Wochen nach der Impfung. Das Gewicht hatte keinen Anhalt für einen Verdacht auf Tuberculose gegeben. Auch der Befund bei der Section war nicht ganz charakteristisch. Aber schon im Ausstrichpräparat aus einem Milzknötchen zeigten sich säurefeste Stäbchen, die sich im Gegensatz zu den bisher anderwärts gefundenen säurefesten, Tuberkelbacillen ähnlichen nicht heranzüchten liesen; es wuchsen vielmehr in den Culturen Kokken und kleine, nicht säurefeste Stäbchen. Die histologische Untersuchung ergab Anhäufungen epitheloider Zellen und Eiterkörperchen, sowie säurefeste Bacillen. Die Diagnose Tuberculose, die schon jetzt sicher war, konnte dadurch bestätigt werden, dass ein Thier (Nr. 100, Tabelle II), das mit Magermilch aus derselben Molkerei geimpft war, bei der Section das Bild der typischen Bauchtuberculose gab; schon im Ausstrichpräparat waren Tuberkelbacillen nachzuweisen. Eins der anderen Thiere, das mit derselben Butter geimpft war, XVIb Nr. 74, hatte Tuberkeln mit Langhans'schen Riesenzellen — leider waren säurefeste Stäbchen nicht nachzuweisen. Auch handelte es sich hier wieder um eine Mischinfection, so dass weder aus der Cultur, noch aus einer Controlimpfung ein positives Resultat zu erwarten war. In der Cultur wuchsen dreierlei schnell wachsende Bakterien und verhinderten so jedes Aufkommen der langsam wachsenden Tuberkelbacillen.

Im zweiten Falle, in dem Tuberkelbacillen gefunden wurden, handelte es sich um Butter von einem ländlichen Besitzer, die hier auf dem Markte feil gehalten wurde. Zwei der 3 geimpften Thiere, Nr. 58 und 59 von Probe XVII hatten Befunde, die nicht typisch für Tuberculose waren; die Diagnose wurde aber gesichert durch das Auffinden von säurefesten Bacillen in typischen Langhans'schen Riesenzellen. In den Culturen wuchsen Kokken und andere, nicht säurefeste Stäbchen. Auch hier hatte es sich um Mischinfectionen gehandelt.

Diese 3 tuberculös gefundenen Thiere, wie auch Nr. 100, das mit Magermilch geimpft war, gingen nicht spontan ein und hatten keinen bemerkenswerthen Gewichtsverlust.

Erwähnt sei das Vorkommen von Kokken und Streptokokken, Nr. 84 Tabelle I bezw. Nr. 66 Tabelle II, welche Milch zum Gerinnen bringen. Die Prüfung ihrer Pathogenität unterblieb, wie so mancher andere naheliegende Versuch, z. B. mit den ziegelrothen Bacillen, wie ihn Grassberger[1] angestellt hatte, um die Thiere für die Hauptaufgabe zusammen zu behalten.

Unsere Untersuchungen zeigen zur Genüge die von Rabinowitsch[2] betonte Wichtigkeit der histologischen Untersuchungen; es ist übrigens ganz selbstverständlich, dass man sich, wo es irgend möglich ist, sämmtlicher zu Gebote stehender wissenschaftlicher Hülfsmittel bedient. Andererseits darf nicht vergessen werden, dass bei zu geringfügigem positiven Ergebnissen, z. B. beim Vorhandensein von nur einem käsigen Knötchen, möglicher Weise der Versuch mit einem Controlthier vielleicht doch noch ein positives Resultat ergeben hätte. Man darf eben in Thierversuchen nicht nach einem typischen Bilde suchen.

Meerschweinschen Nr. 7, das 15 Tage nach der Butterinjection einging, zeigte folgenden Befund: Lunge, rechts; leicht emphysematöse Stellen wechseln mit derberen, röthlichgrauen, welche kleinere und grössere opake Knötchen bis zu Stecknadelkopfgrösse einschliessen. Auch in dem lufthaltigen Gewebe perlgraue transparente Knötchen, mehrfach mit käsigem, gelblichem Centrum. Im Gewebe der linken Lunge zahlreiche miliäre, bis über Stecknadelkopf grosse harte Knötchen mit grauen Randpartieen und mehr oder weniger weit vorgeschrittenem verkästen, gelblichem Centrum. Auf Einschnitten lässt sich schon aus kleineren Knötchen der opake Inhalt herausheben, so dass eine ziemlich glattrandige Höhle bleibt. Die Leber

[1] Grassberger, Ueber die nach intraperitonealer Injection von Marktbutter bei Meerschweinchen auftretenden Veränderungen. *Münchener med. Wochenschrift.* 1899. Nr. 11 u. 12.

[2] A. a. O.



Tabelle I. **Butteruntersuchungen.**

Nr. der Butter-probe	Nr. des Meer-schw.	Tag der Impfung Art des Impfmaterials	Verlauf	Butteruntersuchungen. Makroskopischer Befund	 Bakteriologisch. Befund	 Histologischer Befund
I. a)	3	3. I. 99 flüssige Butter	† nach wenig. Stunden	nichts, ausser einer Menge kleiner Buttertheile	nichts.	—
	6	10. I. „ „	† 19. I.	Leichte Peritonitis, Nierenhämorrhagieen	„	—
	7	10. I. „ „	† 25. I.	Dieses Thier fällt aus, da ein Versuchsfehler vorliegt; siehe später in besonderem Abschnitt.		
II.	8	12. I. „ „	17. III. m. Chloroform getödtet	nichts.	—	—
	9	12. I. „ „		„	—	—
III. a)	11	17. I. „ „	† 20. II.	fibrinös-eitrige Peritonitis	Staphyl. albus u. aureus.	—
	12	17. I. „ „	† 8. II.	Durchfall-Enterokatarrh	nichts.	—
IV.	14	24. I. „ „	† 8. III.	harte Knötchen von graugelber Farbe in der Lunge; Schwellung d. Bronchial- und Inguinaldrüsen	Pseudotuberculose der Nagethiere.	—
	15	24. I. „ „	† 10. III.	Durchfall-Enterokatarrh	nichts.	—
V.	16	2. II. „ „	† 5. II.	„ „	„	—
	17	2. II. „ „	† 6. II.	nichts	Kokken a. d. Leber gez.	—
VI.	18	5. II. „ „	† 17. II., nachdem es mehrere Tage krank gewesen war	eitrige Peritonitis mit Schrumpfung des Netzes. Milz geschwollen, hämorrhagisch, ebenso die Leber. Pericarditis serofibrinosa. Mesenterialdrüsen, Inguinal- und Bronchialdrüsen geschwollen. Zwischen Leber und Zwerchfell ein Eiterherd, der sich in die Leber hinein erstreckt.	Staphyl. aureus.	—

Tabelle I. (Fortsetzung.)

Nr. der Butterprobe	Nr. des Meerschw.	Tag der Impfung	Art des Impfmaterials	Verlauf	Butteruntersuchungen. Makroskopischer Befund	Bakteriologisch. Befund	Histologischer Befund
	19	5. II.	flüssige Butter	18. III. m. Chlorof. get.	nichts	—	—
VII.	20	8. II.	„ „	22. III. „ „	kleine Butterkügelchen in der Bauchhöhle	aus Herzblut u. Leber: Kokken.	—
	21	8. II.	„ „	22. III. „ „	geschwollene Bronchialdrüsen	nichts.	—
I. b)	22	13. II.	„ „	17. III. „ „	geringe fibrinöse Auflagerung am Leberrande	aus Herzblut u. Leber: Kokken.	—
	23	13. II.	„ „	17. III. „ „	geschwollene Bronchialdrüsen	nichts.	—
VIII.	24	16. II.	centrifug. Butter	24. III. m. Aether get.	geschwollene Mesenterialdrüsen	„	—
	25	16. II.	„ „	24. III. „ „	nichts	„	—
	26	16. II.	„ „	24. III. „ „	„	„	—
IX.	27	23. II.	„ „	24. III. „ „	„	„	—
	28	23. II.	„ „	24. III. „ „	„	„	—
X.	29	27. II.	„ „	25. III. „ „	„	„	—
	30	27. II.	„ „	25. III. „ „	trächtiges Weibchen, zwei Föten im Uterus, die auf Amnion, Chorion und Placenta ein croupös. Exsudat zeigen, in letzterem Pilze, die an anderer Stelle beschrieben werden sollen	„	—
XI.	31	27. II.	„ „	25. III. „ „	einige geschwollene Mesenterialdrüsen	„	—
XII.	32	29. II.	„ „	23. III. „ „	nichts	„	—
	33	1. III.	„ „	27. III. „ „	„	„	—

Tabelle I. (Fortsetzung.)

Nr. der Butterprobe	Nr. des Meerschw.	Tag der Impfung Art des Impfmaterials	Verlauf	Butteruntersuchungen. Makroskopischer Befund	Bakteriologisch. Befund	Histologischer Befund
XIII.	34	7. III. centrifug. Butter	16. IV. mit Aether get.	nichts	nichts.	—
	35	7. III. " "	25. III. " "	"	"	—
XIV.	36	7. III. " "	27. III. " "	einige geschwollene Mesenterialdrüsen	"	—
	37	7. III. " "	20. IV. " "	nichts	"	—
XV.	40	11. III. " "	14. III. † an Durchfall	hämorrhagische Peritonitis, Darm mit grünem flüssigen Koth gefüllt	Kokken und Stäbchen.	—
	41	11. III. " "	25. IV. mit Aether get.	nichts	nichts.	—
XVI.a)	42	13. III. flüssige "	† 23. III.	Vereiterung der Einstichstelle und vieler Mesenterialdrüsen; fibrinöse Peritonitis mit Schwartenbildung. Pleuritisexsudativa. Eiter auf Meerschw. Nr. 76 geimpft; geht nach 20 Tagen ein: Peritonitis hämorrhagica, zahlreiche Abscesse in der geschwollenen Leber bezw. Milz, vereiterte Bronchialdrüse. Es liessen sich lange, unbewegl. Stäbchen züchten, die Milch nicht zum Gerinnen bringen und Gelatine nicht verflüssigen, auch nicht säurefest sind. Gram negativ. Auf Agar graue, runzlige, trockene Colonieen, auf Kartoffel weissgelber Belag	Staphyl. aureus u. albus.	—
	43	13. III. centrifug.	3. V. m. Aether getödt.	nichts	nichts	—

Tabelle I. (Fortsetzung.)

Nr. der Butterprobe	Nr. des Meerschw.	Tag der Impfung Art des Impfmaterials	Verlauf	Butteruntersuchungen. Makroskopischer Befund	Bakteriologisch. Befund	Histologischer Befund
	44	13. III. centrifug. Butter	5. V. mit Aether get.	Milz vergrössert, von gelbgrauen, derben Knötchen durchsetzt. Mesenterial- und Sternaldrüsen geschwollen, z. Th. mit käsigem Inhalt	Kokken u. kleine, nicht säurefeste Bacillen gewachsen	i. Ausstrichpräparat aus Milz: säurefeste Bacillen neben anderen. Auf Schnittpräparaten findet man Tuberkel, die aus epitheloid. Zellen u. Eiterkörperch. besteh. u. säurefeste Bac. enthalt. Tuberculose.
	45	13. III. „ „	27. III. „ „	einige geschwollene Mesenterialdrüsen	nichts.	—
XVII.	49	15. III. flüssige „	9. IV. wegen starken Gewichtsverlustes mit Aether getödtet	einige geschwollene Mesenterialdrüsen	„	—
	50	15. III. „ „	5. V. mit Aether get.	einige anämische Stellen in der Leber	„	—
	51	15. III. centrifug. „	6. V. „ „	nichts	„	—
III. b)	53	15. III. centrifugirte u. flüssige Butter	9. IV. i. Folge Gewichtsverlustes m. Aether get.	einige geschwollene Mesenterialdrüsen	„	—
	54	15. III. do.	11. IV. † an Durchfall	Acute Peritonitis, Enterokatarrh, eine geschwollene Mesenterialdrüse	grosse Kokken.	—
XVIII.	57	18. III. flüssige Butter	8. IV. mit Aether get. wegen gross. Gewichtsverlustes	Grosse Macies. Geschwollene Inguinal- und Mesenterialdrüsen, in letzteren Eiter	aus Blut, Leber und Drüseneiter liessen sich ziegelrothe Bacillen in Reincultur züchten. Bouillon: Häutchen; Gelatine: nicht verflüssigt; Milch: nicht geronnen, rother Belag; Kartoffel: rother Belag	im Drüseneiter mittelgrosse, nicht säurefeste segmentirte Bacillen und Eiterkörperchen.

Tabelle I. (Fortsetzung.)

Nr. der Butter-probe	Nr. des Meer-schw.	Tag der Impfung / Art des Impfmaterials	Verlauf	Butteruntersuchungen. Makroskopischer Befund	Bakteriologisch. Befund	Histologischer Befund
	58	18. III. centrifug. Butter	7. V. mit Aether getödt.	an d. Einstichstelle gelber Knoten mit rahmigem Eiter. Leber und Milz vergröss., von zahlreichen gelb-grauen Knötchen durchsetzt. In der Lunge graue Knötchen bis zu Stecknadelkopfgrösse	Kokken	im Ausstrich von Eiter aus der Einstichstelle säurefeste Bacillen. In der Leber Tuberkel mit Riesenzellen und säurefesten Bacillen. In der Lunge kleine Tuberkel um die Gefässe herum. **Tuberculose.**
	59	18. III. „ „	7. V. „ „	Leber u. Milz geschwollen u. von gelb-grauen Knoten durchsetzt. Lunge von grauen Knoten und stecknadelkopf- bis erbsengrossen Abscessen durchsetzt. Pankreas geschw. u. von gelb-grauen Knoten durchsetzt	aus Lunge: mittelgr., nicht säurefeste Bacillen gewachsen	in der Milz massenhaft säurefeste Stäbchen, Tuberkeln und Riesenzellen. **Tuberculose.**
XIX.	60	18. III. flüssige „	† 10. IV.	nichts, Thier in gutem Ernährungszustand	nichts.	—
	61	18. III. centrifug. „	8. V. mit Aether getödt.	nichts	„	—
	62	18. III. „ „	8. V. „ „	einige kleine Mesenterialdrüsen	„	—
XX.	63	19. III. flüssige „	13. V. „ „	nichts	„	—
	64	19. III. centrifug. „	9. V. „ „	„	„	—
	65	19. III. „ „	9. V. „ „	„	„	—

Tabelle I. (Fortsetzung.)

Nr. der Butterprobe	Nr. des Meerschw.	Tag der Impfung Art des Impfmaterials	Verlauf	Butteruntersuchungen.		
				Makroskopischer Befund	Bakteriologisch. Befund	Histologischer Befund
	74	20. III. centrifug. Butter	5. V. nach Kranksein †	hämorrhagischer Erguss in die Bauchhöhle, Peritonitis, Leber stark vergrössert, theilweise verfettet, grosse ausgedehnte Verkäsungen mit theilweise ikterischer Verfärbung; an anderen Stellen einzelne glasige Knötch., mit z. Th. hämorrhagischer Umgebung. Mesenterialdrüsen geschwollen, z. Th. als Packet mit der Leber verwachsen, auf dem Durchschn. käseähnlicher Inhalt	a) kleine Colonieen von kleinen spitz. Bacillen; b) grosse flache Colonieen, enthalt. grosse Bacillen; c) Kokken; d) Colonieen von runzeligem, grauem Aussehen, enthaltend plumpe, nicht säurefeste Stäbchen	in Ausstrichpräparaten fanden sich neben Eiterzellen kleine spitze Bacillen. Die geschilderten Knötchen der Leber bestehen aus Eiterkörperchen und mehr noch aus epitheloiden Zellen, auch eine Langhans'sche Riesenzelle zu finden u. mehrere Riesenzellen, die zusammengewachsen sind und den Typus nicht so deutlich zeigen. Keine säurefesten Bacillen. In der Milz Haufen von epitheloiden Zellen mit Eiterkörperchen zusammen, in denen plumpe, nicht säurefeste Bacillen theils in Haufen, theils isolirt zu finden sind.
	75	20. III. „ „	11. V. mit Aether getödt.	in der Milz Follikel geschwellt	Verschiedene Arten Stäbchen.	—
XXI.	79	25. III. flüssige „	13. V. „ „	eine grosse vereiterte Mesenterialdrüse mit dickem krümeligen Eiter	Kokken.	—
	80	25. III. centrifug. „	13. V. „ „	multiple Abscesse in Leber und Milz	Kokken u. nicht säurefeste, sporentragende Stäbchen, welche Agar langsam verflüssigen.	—

Tabelle I. (Fortsetzung.)

Nr. der Butterprobe	Nr. des Meerschw.	Tag der Impfung Art des Impfmaterials	Verlauf	Butteruntersuchungen. Makroskopischer Befund	Bakteriologisch. Befund	Histologischer Befund
XXII.	82	25. III. flüssige Butter	14. V. mit Aether get.	multiple Abscesse in Leber und Milz; in der Lunge einzelne graue, leicht heraushebbare Knötchen	nicht säurefeste Stäbchen.	—
	83	25. III. centrifug. „	14. V. „ „	grosse Leber mit zahlreichen Narben und einzelnen grauen Knötchen. Milz vergrössert, enthält mehrere Abscesse u. ist mit dem Peritoneum an einer Stelle verwachsen. Lunge enth. zahlr. graue Knoten	in der Lunge: Kokken; in Leber und Milz: Bacillen, welche ziegelrothe Culturen bilden	die Abscesse bestehen aus Eiterkörperchen u. epitheloiden Zellen.
	84	25. III. „ „	14. V. „ „ (wegen Gewichtsverlust)	Enterokatarrh; grosser verkäster Mesenterialdrüsen-Tumor. Grosser käsiger Abscess in der Leber, der mit d. Zwerchfell verwachsen ist	Kokken, welche Milch zum Gerinnen bringen, Bouillon gleichmässig trüben und in ihr kleine Ketten bilden, sowie auf Kartoffel einen weissgrauen Belag bilden	die Abscesse enthalten Eiterkörperchen, epitheloide Zellen und Kernreste.
II. b)	102	20. IV. centrifugirte u. flüssige Butter	8. V. †	Leber nicht vergrössert, einzelne bis erbsengrosse nekrotische Herde; ebenso in der Milz. Die Dünndärme sind an einzelnen Stellen mit einander verwachsen, diphtherische Geschwüre von Linsen- bis Fünfpfennigstückgrösse	plumpe, nicht säurefeste Bacillen, die schon im Ausstrich zahlreich zu sehen waren.	—
	103	30. IV. centrifug. Butter	13. VI. mit Aether get.	nichts	nichts.	—
IX. b)	104	centrifugirte u. flüssige Butter	8. VI. „ „	„	„	—
	105	centrifugirte Butter	12. VII. „ „	„	„	—

ist kolossal vergrössert, durchsetzt von zahlreichen derben Partieen, die sowohl an der Oberfläche wie im Inneren des Organes liegen und grösstentheils ikterische Färbung zeigen. Die Herde sind meist derb, zackig umgrenzt bis zu 1 cm im Durchmesser. Daneben fallen miliäre, weisslichgraue Knötchen im röthlichen Parenchym auf. Auch aus einer geschwollenen Portaldrüse lässt sich ein puriformer Inhalt ausdrücken. Die Milz ist in allen Durchmessern stark vergrössert, ihre Oberfläche mit feinsten punktförmigen Granulis besetzt von theils rother, theils grauer Farbe und fester Consistenz. Auf dem Durchschnitt heben sich die grauen, opaken Herde von dem fleischrothen Gewebe der Pulpa scharf ab. Nieren und Nebennieren vergrössert und blutreich. Auf dem Peritoneum parietale und viscerale thautropfenähnliche transparente kleinste Knötchen; sie erweisen sich unter dem Mikroskop als aus Fetttröpfchen bestehend. Es wuchsen in der Cultur nur feine, graue Colonieen, die aus kleinen Kokken bestanden. Sie fanden sich namentlich in Milz, Leber, weniger im Peritoneum, gar nicht im Herzblut. Ein Impfversuch führte zu einem positiven Resultate, indem das Impfthier nach kurzer Zeit an der Infection starb. — Die ikterischen derben Herde erwiesen sich als Nekrosen des Lebergewebes, bedingt durch Verstopfung der feinsten Capillaren mit jenen Kokken. Daneben fanden sich tuberkelähnliche Herde in der Leber, die aus epitheloiden Zellen und Eiterkörperchen bestanden und säurefeste Bacillen enthielten. Auch in den anderen Organen fanden sich Tuberkel mit säurefesten Bacillen, die man, da sie auf Glycerinagar in den ersten Wochen nicht gewachsen waren, als Tuberkelbacillen ansehen musste. Mit Berücksichtigung der Petri'schen Ansicht (siehe oben), dass bei Butterinjection schon nach 14 Tagen ausgedehnte Veränderungen zu finden sind, wie sie sonst erst nach etwa 6 Wochen auftreten, konnte man hier auf Tuberculose schliessen. Daneben verlief eine zweite Infection, die mit den geschilderten Kokken, die histologisch und makroskopisch verschiedene Veränderungen gemacht hatten.

Es erschien mir deshalb von Wichtigkeit, die Milch und die Kühe, von der diese Butter stammte, zu prüfen, zumal es Butter war, die seit $^3/_4$ Jahr in meinem Haushalte verwandt wurde. Ich ermittelte, dass ein Schmied auf einem kleinen Dorfe diese Butter lieferte; derselbe hatte die Milch eines Besitzers T. gepachtet, verbutterte sie und brachte sie einmal wöchentlich zur Stadt. Es gelang mir, die Erlaubnis zur Impfung der betreffenden Kühe zu erlangen. Keine dieser Kühe reagirte auf Tuberculininjection; auch die Milch dieser Kühe erwies sich bei der Verimpfung auf ein Meerschweinchen (vgl. Tabelle II Nr. III) als frei von Tuberkelbacillen. Spätere Nachforschungen ergaben, dass das Meerschweinchen Nr. 7 sehr wahrscheinlich schon kurz vorher zu einer Sputumimpfung gedient

22*



hatte. Seitdem wurden nur Thiere benutzt, die von auswärts frisch bezogen wurden.

Das Resultat dieser Reise war jedoch nicht ganz negativ. Es gelang mir einen anderen Besitzer aus demselben Dorfe, der einen grösseren Viehbestand hat und seine Milch nach einer grossen Genossenschaftsmolkerei liefert, zu bewegen, gleichfalls seine Kühe mit Tuberculin impfen zu lassen. Die Thiere waren sämmtlich äusserlich gesund und in ziemlich gutem bis ganz gutem Ernährungszustand, speciell hatte keine Eutertuberculose. Das Ergebniss war, dass die Hälfte des Bestandes reagirte. Die folgende Tabelle giebt darüber Aufschluss:

Nr. des Rindes	Farbe und Alter	Temp. vor der Injection	Temperatur nach der Injection				
			3 Std.	6 Std.	9 Std.	12 Std.	15 Std.
I	roth-weiss, 5 Jahre	38·7	39·2	39·6	41·1	40·3	40·3
III	grau-weiss, 7 Jahre	39·0	39·1	38·1	40·7	41·1	40·7
V	weiss-schwarz, 3 Jahre	38·2	38·7	39·6	41·3	41·4	40·4
VI	weiss-schwarz, 3 Jahre	37·5	38·7	38·2	38·2	40·4	40·3
VII	weiss-bunt, 6 Jahre	38·6		38·2	39·3	40·2	40·4
VIII	roth-bunt, 7 Jahre	38·6		38·7	38·8	38·1	40·4
XII	schwarz, 3 Jahre	38·3		38·5	39·2	40·2	39·6

Auch hier zeigte es sich, dass es wichtig ist, bis 15 Stunden nach der Injection mit der Messung fortzufahren.[1] Die Milch dieser Kühe wurde wiederholt verimpft. (Vgl. Tabelle II Nr. IV, V, VI, VII, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI.) Kein einziges Mal wurde Tuberculose im Impfthier gefunden.

Gleichzeitig liess ich mir Butter aus der Molkerei N., in die der betreffende Besitzer Milch liefert, und von der er täglich ein entsprechendes Quantum Magermilch zur Fütterung seiner Kälber und Schweine erhält, besorgen, sowie Magermilch und Centrifugenschlamm. Die Butter (Nr. XVI) erwies sich als tuberculös, ebenso die Magermilch, vgl. Meerschweinchen Nr. 44 (Tabelle I) und Meerschweinchen Nr. 100 (Tabelle II). Der Centrifugenschlamm erwies sich in grösseren Portionen als ausserordentlich perniciös, in kleineren zeigte er sich frei von Tuberculose (vgl. Tabelle II Nr. IX und X), wobei bei ersterem Impfverfahren die Thiere in wenigen Tagen an Phlegmone bezw. Peritonitis zu Grunde gingen.

[1] Vgl. Beck, Ueber die diagnostische Bedeutung des Koch'schen Tuberculins. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1899. Nr. 9.



Nr. der Milchprobe	Ursprungsstelle	Nr. des Meerschw.	Tag der Impfung	Verlauf	Milchuntersuchungen. Makroskop. Befund	Bakteriolog. Befund	Mikroskop. Befund
I.	Aus dem B.'schen Stall	4	4. I.	20. I. mit Chlorof. getödtet	nichts	nichts	—
		5	4. I.	8. II. desgl.	einige geschwollene Mesenterialdrüsen	„	—
II.	Von einer Kuh a. Gr. H.	10	14. I.	18. III. desgl.	nichts	„	—
III.	Milch des Besitzers K. Kuh I u. V	38	10. III.	† 15. III. (Durchfall)	Enterokatarrh	„	—
IV.	Mischmilch des Besitzers T. Kuh I—IX	39	10. III.	† 5. IV.	Peritonitis sero-fibrinosa. Eine grosse geschwollen. Mesenterialdrüse von etwa Kirschkerngrösse mit eingedicktem Eiter. Hämorrhag. Erosionen a. der Magenschleimhaut	Streptokokken	—
V.	Milch des Besitzers K., vgl. Nr. III Kuh III u. VI	46	14. III.	25. IV. mit Aether getödtet	nichts	nichts	—
VI.	„ Kuh VIII	47	14. III.	5. V. desgl.	„	„	—
VII.	„ Kuh XII	48	14. III.	† 15. III.	Peritonit. sero-fibrinosa	Kokken und Stäbchen	—
VIII.	Magermilch der Grossmolkerei N.	66	20. III.	† 22. III.	Peritonitis purulenta, geschwollene, mit Abscessen durchsetzte Leber	nichtsäurefeste Stäbch. u. Streptokokken, welche nicht nach Gram färbbar sind, Milch zum Gerinnen bringen, Gelatine nicht verflüssigen	—
	„	67	20. III.	† 23. III.	Peritonitis purulenta mit gross. Eitererguss	Kokken	—
	„	68	20. III.	9. V. mit Aeth. get.	nichts	nichts	—

Tabelle II. (Fortsetzung.)

Nr. der Milch-probe	Ursprungsstelle	Nr. des Meer-schw.	Tag der Im-pfung	Verlauf	Milchuntersuchungen.		
					Makroskop. Befund	Bakteriolog. Befund	Mikroskop. Befund
IX.	Centrifugensediment derselben Molkerei						
	a) subcutan	69	20. III.	† 26. III.	Phlegmone von der Impfstelle ausgehend	dicke Stäbchen	—
	b) in Wasser aufgeschwemmt, intraperitoneal	70	„	† 21. III.	Peritonitis purulenta	„ „	—
	c) wie b)	71	„	† 21. III.	Peritonitis sero-fibrin., kleine Absc. i. d. Leber	„ „	—
	d) wie b)	72	„	† 23. III.	Peritonitis purulenta und fibrinosa	dicke Stäbchen und Kokken	—
X.	Derselbe Centrifugenschlamm in geringerer Menge subcutan	77	24. III.	12. IV. mit Aether getödtet	nichts	nichts	—
	Desgl.	78	„	12. IV. desgl.	„	„	—
XI.	Aus Stall K., vgl. Nr. III von Kuh I	87	28. III.	14. V. desgl.	„	„	—
		88	„	22. V. desgl.	„	„	—
XII.	Desgl. Kuh III	89	„	5. IV. desgl.	„	„	—
		90	„	15. IV. desgl.	„	„	—
XIII.	Desgl. Kuh V	91	„	16. V. desgl.	Leber u. Milz geschw. u. mit Abscessen mit eingedicktem Eiter durchs.	„	Anhäufung von Eiterkörperchen mit bindegewebiger Kapsel.
		92	„	16. V. desgl.	in d. Leber Narben von abscessähnl. Gebilden	„	in der Leber diffuse Entzündung.
XIV.	Desgl. Kuh VI	93	„	† 23. IV. an Durchfall	Enterokatarrh, einige geschw. Mesenterialdr.	„	—
		94	„	16. V. mit Aether	Multiple Leberabsc. u.	„	Anhäufung von Eiter-



Tabelle II. (Fortsetzung).

Nr. der Milchprobe	Ursprungsstelle	Nr. des Meerschw.	Tag der Impfung	Verlauf	Milchuntersuchungen: Makroskop. Befund	Bakteriolog. Befund	Mikroskop. Befund
XV.	Aus Stall d. Besitzers K., Kuh VIII	95	28. III.	16. V. mit Aether getödtet	in der Leber Narben v. abscessähnl. Gebilden	nichts	—
		96	„	17. V. desgl.	ein käsig-eitriger Knoten in der Milz von Kleinerbsengrösse	„	Anhäufung von Eiterkörperchen mit bindegewebiger Kapsel
XVI.	Desgl. Kuh XII	97	„	† 26. IV.	miliar gelb-graue Knötchen in der nur wenig vergrösserten Leber, ebenso in der geschw. Milz. — Pneumonie. Mit Milz wird Meerschw. Nr. 106 subcutan geimpft u. nach 4 Woch. getödtet. Der Befund war negativ	es wuchs ein unbeweglicher langer Bacillus, nicht säurefest, d. Milch nicht zum Gerinnen bringt, auf Kartoffel einen kaum sichtbaren, gelblichen, trockenen Belag bildet; auf Agar grau-weisse Colonie; in Bouillon Bodensatz, geringe Indolbildung	i. Ausstrich keine säurefesten, sondern andere Stäbchen. Die kleinen Knötchen sind Anhäufungen v. Eiterkörperchen und epitheloiden Zellen, mit Kerntrümmern und theilweise schlecht färbbaren Kernen; keine Riesenzellen, keine säurefesten Bac.
		98	„	17. V. m. Aeth. get.	nichts	—	—
XVII.	Magermilch der Grossmolkerei N., vgl. Nr. VIII und	99	„	† 5. IV.	fibrin.-eitr. Peritonitis; grosse hämorrhagische Leber mit eitrigen Auflagerungen; geschwollene Mesenterialdrüsen	Feine und dicke Kokken	—
	Butter Nr. XVI	100	„	19. V. mit Aether getödtet	eitr. Periton. Das Netz u. d. Bauchfell sind mit miliaren u. submiliaren Knötchen übersäet. Die geschw. Leber u. Milz von ebensolch. u. gröss. Knötchen durchsetzt. Zahlr. graue Knötch. i. d. Lunge. Bronchialdrüs. geschw., auf d. Durchschn. käseähnl. Massen	Verschiedene nicht säurefeste Säbchen und Kokken	im Ausstrich aus der Milz zahlreiche säurefeste Bacillen. In den Knötchen echte Tuberkel mit epitheloiden und Langhans'schen Riesenzellen, sowie säurefesten Bacillen. Tuberculose.

Der Befund von Tuberkelbacillen in der Magermilch, die, wie schon erwähnt, zur Verfütterung an Kälber und Schweine benutzt wird, zeigt deutlich die Nothwendigkeit eines Gesetzes, wonach jede Sammelmolkerei im Besitze eines Aufkochapparates sein muss, damit Milch bezw. Rahm, Magermilch und der ebenfalls zur Verfütterung an Schweine benutzte Centrifugenschlamm vor der Abgabe aus der Molkerei sterilisirt werden. So lange der betreffende Besitzer sicher ist, täglich Tuberkelbacillen durch die Magermilch in seinen Stall zu bringen, kann man ihm nicht zur Ausmerzung der tuberculösen Kühe rathen. Hier hat die Gesetzgebung zuerst einzusetzen; denn was für die Tuberculose gilt, gilt auch für die anderen ansteckenden Krankheiten und deren längst bekannte Verbreitung durch Sammelmolkereien.

Zum Schluss sei es mir gestattet, Hrn. Prof. v. Esmarch und Hrn. Geheimrath Neumann für ihr Interesse, sowie Hrn. Dr. M. Askanazy für seine Unterstützung im pathologischen Theil auch hier verbindlichst zu danken.

Nachtrag.

Wenn bei den Milchuntersuchungen so viel seltener Tuberkelbacillen gefunden wurden, als in den inzwischen veröffentlichten von Rabinowitsch und Kempner,[1] so erkläre ich mir diesen Unterschied damit, dass diese Letzteren die Euter ausmelken liessen und die letzten Striche untersuchten, ich dagegen die ersten Striche. Ich hatte dabei den Zweck, gleichzeitig nach den Petri'schen, wohl aus dem Koth stammenden Bacillen zu suchen, die sich bis dahin nicht gefunden hatten und sich auch hier nicht auffinden liessen. Es wäre von Interesse, zu untersuchen, ob die Tuberkelbacillen mehr in den ersten oder in den letzten Strichen sich vorfinden, womit auch der Ursprung der Tuberkelbacillen in der Milch aufgeklärt werden könnte, ob aus dem Koth oder aus den Milchdrüsen.

[1] Rabinowitsch u. Kempner, Beitrag zur Frage der Infectiosität der Milch tuberculöser Kühe u. s. w. *Diese Zeitschrift.* 1899. Bd. XXXI.



Die Typhusepidemie in Löbtau im Jahre 1899.

Von

Bezirksarzt Dr. **W. Hesse**
in Dresden-Strehlen.

(Hierzu Taf. VII—VIII.)

Um Mitte Juli d. J. kam in Löbtau, einem durchgängig beschleusten Vororte Dresdens mit rund 34 000 Einwohnern, plötzlich eine Typhusepidemie zum Ausbruch.

Der Umstand, dass binnen wenigen Tagen in einer grossen Anzahl von Häusern etwa 100 Personen erkrankten, liess mit Sicherheit darauf schliessen, dass den Erkrankten gleichzeitig der Krankheitskeim mit einem Lebensmittel zugeführt worden sei, das, aus einer Quelle fliessend, allgemeinem Verbrauche unterlag. Milch und Fleisch, die allenfalls in Frage kommen konnten, waren alsbald auszuschliessen; es blieb demnach als dringend verdächtig nur das Trinkwasser übrig.

Dieser Verdacht erhielt bereits wenige Tage nach Bekanntwerden der ersten Typhusfälle volle Bestätigung, als man die Krankheitsfälle in den Nummerplan des Ortes eintrug und die Wasserversorgung in Betracht zog, wobei sich ergab, dass sämmtliche Erkrankte lediglich in dem Ortstheile wohnten, der mit seinem Wasserbezuge ganz oder vorwiegend auf die eine der zwei Wasserzuführungen des Ortes, den Gorbitzer Strang der Löbtauer Wasserleitung, angewiesen war.

Nach dieser Erkenntniss wurde der bereits am 19. Juli vorsorglich ausgeschaltete verdächtige Strang von der Wasserversorgung Löbtaus dauernd ausgeschlossen, eine gründliche Durchspülung des inficirten Rohrleitungsnetzes mit dem anderen dem Orte zugeführten, unverdächtigen Leitungswasser angeordnet und den Bewohnern des verseuchten Ortstheiles die Benutzung nur abgekochten Wassers, namentlich zum Trinken, durch Bekanntmachung von Wohnung zu Wohnung dringend angerathen.



Bis 10. August zählte man 230 Typhuserkrankungen. Abgesehen von einzelnen Fällen, in denen die Blutentnahme verweigert oder durch schleunigen Abgang der Kranken in andere Ortschaften bezw. in Dresdener Krankenhäuser u. s. w. vereitelt wurde, ist bei sämmtlichen Kranken die Widal'sche Probe in Anwendung gekommen.

Dies war nur dadurch möglich, dass dem zuständigen Bezirksarzte in seinem Assistenten, Hrn. Bezirksassistenzarzt Dr. M. Donau, ein unermüdlicher Helfer zur Seite stand, und dass das Königliche Ministerium des Innern mit grösster Bereitwilligkeit die Betheiligung eines geschulten Bakteriologen, des Hrn. Assistenzarzt Dr. Stolpe in Dresden, an den bakteriologischen Arbeiten genehmigte. Den genannten Herren verfehle ich nicht, für ihre aufopfernde Thätigkeit an dieser Stelle meinen Dank und meine Anerkennung auszusprechen.

Die 230 dieser Beschreibung zu Grunde gelegten Fälle setzen sich hiernach zusammen aus den klinisch und bakteriologisch als Typhus erkannten Fällen, ausserdem aus den Fällen, die wegen Typhus und Verdacht auf Typhus in andere Orte, insbesondere in Dresdener Krankenhäuser, übergeführt worden waren.

Sie vertheilen sich, wie Taf. VII ergiebt, insgesammt auf die nordwestliche Hälfte des Ortes und finden sich hier um so dichter angehäuft, je sicherer die Bewohnerschaft auf den Gorbitzer Strang der Löbtauer Wasserleitung angewiesen war.

Die Vertheilung ist aber noch insofern höchst auffallend, als in der Mehrzahl der betroffenen Häuser, fast durchgehends Miethvillen mit durchschnittlich 60 bis 80 Insassen, nur 1 Person erkrankte, und in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle, in denen Mehrerkrankungen in ein und demselben Hause vorkamen, verschiedene Stockwerke und Wohnungen betroffen wurden.

Dies erhellt aus den Taf. VII u. VIII, wie aus den Zusammenstellungen S. 347 ff.

Es ereigneten sich demnach 230 Fälle, darunter 87 Personen von 1 bis 15 Jahren, in 150 Häusern, und zwar:

je 1 Fall in 102 Häusern,
„ 2 Fälle „ 30 „ darunter zweimal 2 Fälle in 1 Familie,
„ 3 „ „ 14 „ „ fünfmal 2 „ „ 1 „
„ 4 „ „ 5 „ „ zweimal 2 „ „ 1 „
(incl. 1 Ansteckung von Person zu Person),
„ 6 „ in 1 Hause, darunter einmal 2 Fälle in 1 Familie,

demnach in 102 Häusern Infectionen nur einer Person,
„ 50 „ „ mehrerer Personen, und nur
„ 10 Wohnungen „ „ „

Zusammenstellung.

Verzeichniss sämmtlicher Strassen- u. Wohnhausnummern Löbtaus Die eingeklammerten fetten Ziffern bedeuten Typhusfälle	Zahl der Wohnhäuser	Zahl der Erkrankungen
Altfrankener Strasse 2, 5, 9, 11	4	0
Bismarckstrasse 2, 4, 6, 8, 10, 12 (Maschinenhaus und Wasserwerk) 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28	14	0
Bramsche Strasse 1 (**3**)	1	3
Burgkstrasse 3 (**1**), 4 (**1**), 6, 7 (**3**), 13 (**2**), 15 (**1**), 1 (**1**)	7	9
Columbusstrasse 4 (**1**), 6	2	1
Cottaer Strasse 1, 2, 2b (**1**), 2c, 2d, 3 (**2**), 4, 4b (**1**), 5, 6 (**1**), 7, 7b (**1**), 7c, 7d (**1**), 7e (**2**), 7f (**1**), 7h, 8, 9, 14, 15, 16	22	10
Deubener Strasse 3 (**3**), 4 (**1**), 5 (**3**), 6, 9 (**1**), 13 (**1**), 15 (**1**), 19 (**1**)	8	11
Döhlener Strasse 6, 7, 26, 28, 30, 32 . . .	6	0
Dölzschner Strasse 15, 16	2	0
Dorfplatz 1, 1b, 2, 3, 4 (unbewohnt), 5, 6, 7 (**1**), 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 (**1**)	14	2
Dorfstrasse 3 (**2**), 5 (**1**), 9, 10, 20	5	3
Dresdener Strasse 1, 2, 3, 4, 5, 5b, 6a, 7, 8, 13, 14 (**2**), 15, 15b, 16 (**1**), 17, 18, 19/20, 21, 22, 23, 24 (**1**), 25, 26, 27, 27b, 28, 29	27	4
Feldweg 1, 2, 3	3	0
Flusstrasse 1, 2, 3, 4, 5, 6	6	0
Frankenberger Strasse 4, 6, 8, 10, 11, 12, 14, 16, 17, 18, 24, 26, 28	13	0
Friedrich-Auguststrasse 4, 5, 6, 7 (**4**), 8, 9, 11, 13 (**4**), 15, 16 (**3**), 18, 24 (**1**)	12	12
Gartenstrasse 1, 3, 4 (**1**), 5, 6 (**1**), 7, 8, 9, 10, 11, 12	11	2
Gohliser Strasse 8 (**3**), 13 (**1**), 14, 17, 19 (**1**), 20 (**3**), 21, 22, 23 (**1**), 24 (**1**), 25, 26 (**1**), 29, 31, 33 (**2**)	15	13
Habsburger Strasse 1, 1b, 2, 3	4	0
Hainsberger Strasse 1, 2, 3 (**1**), 4, 6, 10, 22 .	7	1
Herbertstrasse 2, 3, 4 (**1**), 5 (**1**), 6, 7 (**1**), 9, 15 (**1**), 16 (**1**), 17 (**2**), 21 (**2**), 22, 23, 18 (**4**), 19 (**1**)	15	14
Hohenzollernstrasse 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 25, 48, 49, 51	23	0
Klingestrasse 1, 2 (**2**), 3, 4 (**2**), 11, 13 . . .	6	4
Leumerstrasse 4, 5, 6	3	0
Lindenplatz 7 (**2**) 18	2	2

(Fortsetzung.)

Verzeichniss sämmtlicher Strassen u. Wohnhausnummern Löbtaus Die eingeklammerten fetten Ziffern bedeuten Typhusfälle	Zahl der Wohnhäuser	Zahl der Erkrankungen
Lindenstrasse 2 **(1)**, 3 **(1)**, 5, 6, 7 **(2)**, 9 **(1)**, 11, 13 **(1)**, 14, 15 **(1)**, 16, 17, 18 **(1)**, 19 **(3)**, 20 **(2)**, 20b **(1)**, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 **(1)**, 29, 31 **(1)**, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 52, 53, 55 **(1)**, 56, 57	49	17
Moltkestrasse 4, 8, 9, 10, 11	5	0
Nausslitzer Strasse 1 **(1)**, 3 **(1)**, 4 **(1)**, 5, 6 **(4)**, 7 **(1)**, 9	7	8
Nostitz-Wallwitzplatz 1, 2, 3, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 **(1)** 22, 23, 24	18	1
Nostitzstrasse 3, 4, 5, 6, 7, 8 **(1)**, 9, 10 . .	8	1
Oststrasse 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8	7	0
Plauensche Strasse 1, 2, 8, 10, 12, 13, 14, 15, 19, 20, 21, 23, 25, 27, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 39, 40, 41, 43, 44, 45, 46, 48, 52, 60, 62, 64, 76, 78, 82	38	0
Poststrasse 4, 6, 8, 10, 12, 13, 14 **(1)**, 15, 16, 17, 18, 19, 20 **(1)**, 21, 22, 23, 24 **(1)**, 25 **(1)**, 26, 27, 28, 29, 30, 31 **(1)**, 32, 33, 34, 35, 37	29	5
Potschappeler Strasse 3, 5, 7, 8, 10	5	0
Prinzess Louisenstrasse 1 **(2)**, 3 **(1)**, 5 **(2)** (Louisenhaus)	3	5
Rabenauer Strasse 1, 2, 3 **(2)**, 5	4	2
Reisewitzer Strasse 1, 2 **(1)**, 3, 4, 5 **(1)**, 6 **(2)**, 7 **(1)**, 8, 9, 10, 12 **(2)**, 15, 16, 17, 18 **(1)**, 19 **(1)**, 20 **(1)**, 21 **(1)**, 22 **(1)**, 23 **(1)**, 24, 26, 27 **(1)**, 28, 29 **(1)**, 30, 31, 32, 33, 34, 35 **(3)**, 35b, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 **(1)**, 48, 50, 53, 55, 57, 62, 65, 66, 67, 69, 71, 73, 74, 75, 79 **(1)**, 80, 82, 85	62	20
Roonstrasse 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 **(1)**, 11, 12, 15, 16, 17 **(1)**, 18, 19, 20, 21, 25, 27	20	2
Saxoniastrasse 1, 3, 5, 7	4	0
Schillingplatz 16, 17, 18, 19	4	0
Schillingstrasse 1, 1b, 3, 5, 6, 7	6	0
Schulstrasse 1 **(1)**, 2, 3 **(1)**, 4, 5, 6, 8, 9 **(2)**, 10, 11 **(1)**, 12, 13	12	5
Südstrasse 2 **(1)**, 3 **(2)**, 5 **(3)**, 7	4	6
Tharandter Strasse 1a, 1b, 2, 3, 3b **(1)**, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 10b, 10c, 11, 11b, 12, 12b, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19	25	1
Wallwitzstrasse 3, 4, 5, 6, 7, 14, 15 **(1)**, 23, 24	9	1

(Fortsetzung.)

Verzeichniss sämmtlicher Strassen u. Wohnhausnummern Löbtaus Die eingeklammerten fetten Ziffern bedeuten Typhusfälle	Zahl der Wohnhäuser	Zahl der Erkrankungen
Wernerstrasse 1, 1b, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12 (1), 13, 14, 15, 16, 17, 22, 23, 24, 33 (3), 36 (1), 38 (3), 42 (1), 43 (2), 25 (2) = Schulstrasse 7	26	13
Wilsdruffer Strasse 1, 1b, 2, 3, 3b, 4, 5, 6 (1), 7, 8, 9 (1), 10, 11 (2), 12, 13 (1), 13b, 13c, 14, 14b (6), 15, 16, 17 (4), 18, 19 (3), 19b (2), 20 (2), 20b (2), 21 (1), 22 (1), 23 (1), 23b (Cementsteinfabrik), 24, 25, 26, 28, 29 (3), 29b, 30, 31 (1), 32 (1), 33 (2), 34 (1), 34a, 35 (2), 35a (2), 35b, 36, 37, 38, 39 (2), 40, 41, 42 (1), 43 (1), 44, 45 (2), 46 (1), 47 (1), 48 (1), 49 (2), 50, 51, 52 (2)	63	52
Summa	635	230

Nachstehende Uebersicht bezeichnet nach Strasse, Hausnummer, Stockwerken und Namen sämmtliche Mehrerkrankungen in ein und demselben Hause.

Die eingeklammerten fetten Ziffern bedeuten Typhusfälle.

Strasse	Haus-Nr.	Stockwerk und Name
Bramsche Strasse	1 (3)	pt. Zimmermann, I Conrad, III Steber.
Burgkstrasse	7 (3)	III Meisel, III Reppmann, I Claussnitzer.
	13 (2)	II Ocker, III Rühle.
Cottaer Strasse	3 (2)	pt. Rehfeld, I Pietzsch.
	7e (2)	I Neuber, II Schneider
Deubener Strasse	3 (3)	I Schneider, II Thiele, pt. Neumann.
	5 (3)	I Fleischer, pt. Horn. I Palitzsch.
Dorfstrasse	3 (2)	pt. Döring, II Kluge.
Dresdener Str.	14	pt. Fehner, Fehner.
Friedrich Auguststrasse	7 (4)	II Irmscher, II Heymann, pt. Kümmel, III Richter.
	13 (4)	I Rust, I Münnich, III Quaitz sen., III Quaitz.
	16 (3)	II Hedrich, III Haase, I Oehme.
Gohliser Strasse	8 (3)	III Vogel, II Leue, II Leue.
	20 (3)	III Modes, III Otte, II Rebke.
	33 (2)	II Vogt, III Pietzsch.
Herbertstrasse	17 (2)	III Hühne, II Pfanne.



(Fortsetzung.)

Strasse	Haus-Nr.	Stockwerk und Name
Herbertstrasse	18 (4)	II Haufe, pt. Reinhold, pt. Reinhold, pt. Reinhold.
	21 (2)	II Mens, pt. Schreiter.
Klingestrasse	2 (2)	I Linke, III Löffler.
	4 (2)	III Gläser, II Graupner.
Lindenplatz	7 (2)	II Rosenzweig, I Seidel.
Lindenstrasse	7 (2)	II Krausse, pt Drechsel.
	19 (3)	pt. Wachsmut, pt. Wachsmut, II Müller.
	20 (2)	III Mägel, III Geiler.
Nausslitzer Str.	6 (4)	pt. Rudolph, II Rudolph (inf.), II Grosse, III Ahner.
Prinzess Louisenstrasse	5 (2)	Sout. Pasig, Müller.
	1 (2)	I Glenzel, II Jacob.
Rabenauer Str.	3 (2)	pt. Pohl, III Heide.
Reisewitzer Str.	6 (2)	pt. Riehle, I Schäfrig.
	12 (2)	I Theer, II Müller.
	35 (3)	pt. Müller, III Huber, pt. Otto
Schulstrasse	9 (2)	I Birkenfeld, I Birkenfeld.
Südstrasse	3 (2)	I Franke, pt. Schrader.
	5 (3)	II Strecker, II Bauch, II Bauch.
Wernerstrasse	25 (2)	= Schulstrasse 7 III Kretzschmar, II Franke.
	33 (3)	II Pahler, pt. Richter, pt. Propsthagen.
	38 (3)	II Hänisch, II Hänisch, III Wernlein.
	43 (2)	I Rossberg, pt. Henke.
Wilsdruffer Str.	11 (2)	II Baum, III Ebert.
	14 b (6)	I Weniger, I Weniger, ? Breyer, III Schulze, III Bauer, ? Woraschke.
	17 (4)	pt. Scheiblig, I Tietze, III Woischutzki, III Schwabe.
	19 (3)	I Zenker, I Schmidt, pt. Schumann.
	19 b (2)	II Dürer, II Sattler.
	20 (2)	II Wilsdorf, II Neitzsch.
	20 b (2)	III Oehme, I Hübner.
	29 (3)	III Beyer, pt. Neumann, pt. Neumann.
	33 (2)	pt. Popp, I Pötzschmann.
	35 (2)	Hinterh. I Trepte, pt. Ulbrich.
	35 a (2)	I Münzner, III Merlinar.
	39 (2)	III Wierig, pt. Götze.
	45 (2)	II Schneider, I Rossbach.
	49 (2)	II Lehrmann, I Rendle.
	52 (2)	II Martin, II Wenzel.

Uebersicht
über die Zahl der Erkrankungen nach dem Alter der Erkrankten in Jahren.

— 1	— 5	— 10	— 15	— 20	— 30	— 40	— 50	— 60	Summa
—	16	36	35	29	61	39	12	2	230

In letztgedachten 10 Wohnungen wurden neunmal 2, einmal 3 Personen von der Krankheit ergriffen. Lässt schon diese Art der Vertheilung der Fälle keinen Zweifel über die Trinkwasserinfection, so sind noch weitere Thatsachen geeignet, den Zusammenhang zwischen Trinkwasser und Erkrankungen darzuthun.

Wenn die Behauptung, dass die Epidemie auf das Trinkwasser zurückzuführen sei, richtig ist, so durfte in dem Ortstheil, der mit unverdächtigem Wasser versorgt wird, kein Typhus vorkommen, und die Infectionen mussten da, wo die zwei Wassersorten in dem Rohrnetz aneinander stossen und sich mischen, an Zahl abnehmen; ja man musste aus der Vertheilung der Typhusfälle einen ebenso sicheren Schluss auf die damalige Vertheilung und Mischung der verschiedenen Leitungswässer im Orte machen können, wie dies z. B. aus der chemischen Analyse der chemisch verschiedenen Wässer hätte geschehen können, und die Infectionen mussten mit dem Verschwinden der Typhuskeime aus dem Wasser aufhören.

Alles dies trifft in der That auf das Genaueste zu.

Der ausschliesslich von dem unverdächtigen Leitungswasser versorgte Ortstheil blieb vollkommen von Typhus verschont, obgleich in ihm u. A. eine dem Staatsfiscus gehörige Dreihäusergruppe mit 150 Familienwohnungen, die Siemens'sche Glasfabrik mit 1300 bis 1400 Arbeitern, von denen 1200 bis 1300 in den der Firma gehörenden Arbeiterwohnhäusern wohnen, und die Brauerei Reisewitz nebst Ziegelei, die 185 Personen beschäftigt, gelegen sind,

Frei von Typhus blieben ferner alle diejenigen Grundstücke, die an die Wasserleitung nicht angeschlossen sind und eigene Brunnen besitzen. Dieselben sind in Taf. VII gelb eingetragen und nehmen sich im inficirten Gebiete aus wie Oasen in der Wüste.

Nur drei Ausnahmen in dieser Richtung sind zu verzeichnen: Dieselben betreffen eine Frau im Hause Nr. 24 der Dresdener Strasse, das eigenen Brunnen hat, ein Kind im Hause Nr. 7 am Dorfplatz, das ebenfalls eigenen Brunnen besitzt, und eine Frau im Hause Tharandter Strasse Nr. 3b, das von nicht inficirtem Wasser versorgt wurde.

Bei dem ersten dieser drei Fälle war die Quelle der Infection nicht festzustellen, während der zweite sich dadurch erklärt, dass das Kind häufig im Hause Dorfplatz Nr. 6, das an die inficirte Leitung angeschlossen war,



verkehrte, auch dort oft Wasser trank, und der dritte auf eine Infection bei einem Typhösen zurückzuführen ist.

Die Abhängigkeit des Typhusausbruches vom Trinkwasser erschien dermassen sichergestellt, dass seiner Zeit dem Einwurfe, die vom Typhus verschont gebliebene Tharandter Strasse werde durch ein die Weisseritz kreuzendes Verbindungsrohr wenigstens theilweise von dem Gorbitzer Strange der Löbtauer Wasserleitung versorgt, ohne nähere Kenntniss der Verhältnisse unbedenklich einfach die Behauptung gegenübergestellt werden konnte, dass dem nicht so sein könne. In der That stellte es sich heraus, dass die gedachte Verbindung zwar geplant, aber noch nicht zur Ausführung gelangt war.

Wenn die ersten Erkrankungsfälle Mitte Juli zur Kenntniss der Aerzte kamen, aber nachträglich sich herausstellte, dass bereits einige Tage zuvor mehrere Personen an Typhus litten, so muss die Infection des von fraglichem Wasserleitungsstrange abzweigenden Rohrnetzes in die Mitte des Monats Juni verlegt werden. — Da anzunehmen war, dass kein dauernder Zufluss von Typhuskeimen zum Leitungswasser stattgefunden habe, vielmehr nur binnen verhältnissmässig kurzer Zeit eine grössere Anzahl Typhusbacillen in das Leitungswasser eingedrungen sei, da ferner selbstverständlich dem Rohrnetz täglich ungefähr ebensoviel Wasser entnommen als zugeführt worden war, und dies seit dem muthmasslichen Eintritt der Typhuskeime in die Leitung mindestens 4 Wochen lang stattgefunden hatte, so lag um so weniger Veranlassung vor, Typhuskeimen im Leitungswasser nachzujagen, als die Sachlage hinreichend geklärt erschien, und es Wichtigeres zu thun gab, als die Zeit mit aussichtslosen bakteriologischen Arbeiten zu verschwenden, obgleich sich Typhuskeime tage- und selbst wochenlang in dem Rohrnetz aufgehalten haben konnten. — Die ersten Fälle der Epidemie wurden hier am 16. Juli gemeldet und am 17. Juli durch die Widal'sche Probe als Typhus erkannt. Am 17. Juli und den nächstfolgenden Tagen wuchsen täglich je 20 bis 30 neue Fälle zu. Gegen Ende Juli ging die Zahl des täglichen Zuwachses allmählich auf etwa 3 herab, und von Anfang August an gab es täglich nur noch durchschnittlich 1 neuen Fall, und zwar Erkrankungen, die theils bereits seit mehreren Wochen bestanden, theils aber offenbar von Ansteckung bei Erkrankten herrührten. Die durch das Trinkwasser bedingte Epidemie war erloschen, weil die in das Wasser gelangten Keime aus demselben entfernt worden oder abgestorben waren. — Die Rolle, die der Gorbitzer Strang der Löbtauer Wasserleitung bei dem Ausbruch der Epidemie gespielt hat, erfordert ein näheres Eingehen auf die Wasserversorgung des Ortes. Letztere wurde vor und bei Ausbruch der Epidemie durch zwei von einander ganz verschiedene An-



lagen mit Leitungswasser bewirkt, nämlich eine Pumpanlage, die dem Orte von der einen Seite Wasser des Weisseritzgrundwasserstromes, und eine Quellwasseranlage, die dem Orte von der entgegengesetzten Seite in Plänerspalten verlaufendes Niederschlagswasser zuführt. Beide Anlagen führen ihr Wasser dem Leitungsnetz des Ortes zu, und zwar in Folge der gleich hohen Lage der Hochbehälter unter annähernd gleichem Drucke.

Die beiden Wässer hatten nach einer im September 1896 mitgetheilten Analyse des Chemikers Dr. Kayser in Dresden folgende Zusammensetzung:

	Weisseritz-grundwasserstrom	Gorbitzer Strang	Gorbitzer [1] Strang
Feste Stoffe	0·1952	0·4576	0·4153
Organische Substanz	0·0330	0·0375	0·0059 [2]
Chlor	0·0195	0·0284	0·0315
Salpetersäure	0·0094	0·0562	0·0275
Schwefelsäure	0·0443	0·0875	
Kieselsäure	0·0126	0·0104	
Kohlensäure	0·0185	0·0580	
Thonerde	0·0006	0·0014	
Eisenoxyd	0·0004	0·0006	
Kalk	0·0526	0·1164	
Magnesia	0·0094	0·0400	
Alkalien	0·0293	0·0306	
Ammoniak	nicht	nicht	
Salpetrige Säure	nicht	nicht	
Deutsche Härtegrade	6·2	15·64	17·2

Die Pumpanlage befindet sich jenseits der Weisseritz am Crispiplatz, gegenüber dem Rathhause. Sie besteht aus 2 Tiefbrunnen, aus denen jede der 2 vorhandenen Maschinen bei normaler Leistung täglich bis zu 1000 ^{cbm} Wasser zu heben vermag. Das Wasser gelangt von hier mit einem durchschnittlichen Druck von 3 Atmosphären direct in das Rohrnetz, gleichzeitig aber in den im Süden des Ortes auf dem sogenannten Kirschberg gelegenen, 700 ^{cbm} fassenden Hochbehälter, in dem stets auf einen Wasserstand von mindestens 0.5 ^{m} Höhe gehalten wird. Die Wasserförderung im Juni und Juli 1899 ergiebt sich aus folgender, von der Verwaltung des Wasserwerkes Löbtau-Dresden zusammengestellten Uebersicht:

[1] Nach einem im November 1897 erstatteten Gutachten der *Centralstelle für öffentliche Gesundheitspflege* in Dresden.

[2] Erforderliche Sauerstoffmenge.



Juni

Tag	Cubikmeter
1.	774·326
2.	805·828
3.	1338·129
4.	817·760
5.	908·960
6.	995·046
7.	972·629
8.	1002·877
9.	1086·591
10.	950·893
11.	599·963
12.	596·163
13.	519·517
14.	595·978
15.	621·034
16.	549·708
17.	929·903
18.	301·340
19.	836·969
20.	1006·506
21.	998·868
22.	1076·198
23.	676·856
24.	825·949
25.	539·562
26.	685·957
27.	731·215
28.	698·772
29.	981·388
30.	854·962
Summa	24 279 847

d. i. täglich durchschnittlich 809·328.

Juli

Tag	Cubikmeter
1.	737·352
2.	577·847
3.	695·134
4.	983·668
5.	834·442
6.	618·469
7.	627·703
8.	691·847
9.	565·611
10.	728·156
11.	731·158
12.	1057·996
13.	1000·977
14.	976·866
15.	916·750
16.	441·275
17.	731·728
18.	832·580
19.	647·021
20.	1222·251
21.	1169·013
22.	1598·109
23.	1001·338
24.	1198·254
25.	1343·348
26.	1204·424
27.	1294·280
28.	1157·822
29.	1361·141
30.	966·264
31.	1085·050
Summa	28 997 874

d. i. täglich durchschnittlich 935·415.

Nach ungefährer Schätzung wurden im Juni d. J. in Löbtau insgesammt 32 442 cbm Wasser verbraucht. Davon wurden 24 279 cbm von der Pumpstation gepumpt, während der Rest, 8163 cbm, aus dem Gorbitzer Strang zulief.

Nach vorstehender Uebersicht war in der Zeit vom 10. Juni bis mit 11. Juli mit Ausnahme nur weniger Tage (17., 19., 20., 21., 22. und 24., 29. und 30. Juni, 4. und 5. Juli) der Gorbitzer Strang der Löbtauer Wasserleitung, der im Juni durchschnittlich den vierten Theil des in Löbtau benöthigten Wassers lieferte, an der Wasserversorgung des Ortes



verhältnissmässig stark betheiligt; am 18. Juni sank die maschinelle Wasserförderung sogar auf 301·340 cbm herab, so dass an diesem Tage mindestens der halbe Ort auf den Gorbitzer Strang angewiesen gewesen sein dürfte, wenigstens die Möglichkeit vorlag, dass in denselben gelangte Typhuskeime weit in den Ort hineingetragen werden konnten. Dass die Keime nicht sämmtlich sofort wieder aus der Leitung entfernt wurden, sondern, einmal hineingelangt, zum Theil sich in derselben noch lange aufhalten und eine Reihe von Tagen, selbst wochenlang zur Infection führen konnten, wurde bereits bemerkt.

Die Wasserförderung durch die Pumpstation steht aber in umgekehrtem Verhältniss zur Leistung des Gorbitzer Stranges; je mehr Wasser letzterer liefert, um so weniger brauchen die Pumpen in Thätigkeit gesetzt zu werden. Die Leistung des Gorbitzer Stranges hängt aber von den Niederschlägen ab.

Letztere verhielten sich in Dresden im Juni und Juli 1899 wie folgt (bis Mittag seit dem vorhergegangenen Mittag):[1]

	Juni mm	Juli mm		Juni mm	Juli mm
1.	—	5·0	16.	8·9	0·4
2.	—	0·0	17.	—	7·0
3.	—	37·4	18.	—	—
4.	—	2·6	19.	—	6·6
5.	—	0·0	20.	—	8·3
6.	—	7·6	21.	—	—
7.	—	0·9	22.	—	—
8.	—	0·2	23.	8·4	—
9.	—	—	24.	0·6	—
10.	0·7	—	25.	7·3	—
11.	10·3	—	26.	2·3	—
12.	—	—	27.	8·7	—
13.	11·3	—	28.	3·0	—
14.	4·7	—	29.	—	—
15.	27·7	1·3	30.	—	—

Sie betrugen: 1894 . . . . 796·5 mm,
1895 . . . . 638·6 „
1896 . . . . 725·4 „
1897 . . . . 614·2 „
1898 . . . . 728·1 „

[1] Aus den *Wochenberichten des statistischen Amtes der Stadt Dresden.*

Es liegt hiernach nahe, anzunehmen, dass die Typhuskeime mit den reichlichen Niederschlägen am 15. Juni der Leitung zugeführt und, soweit sie darin längere Zeit verblieben, am 18. Juni besonders tief in den Ort hineingetragen wurden.

Die in den Jahren 1896 und 1897 wegen Rohrbruches einer umfänglichen aber, wie sich jetzt herausgestellt hat, doch noch ungenügenden Umgestaltung unterzogenen Wasserfassungen der Quellwasserleitung[1] befinden sich in Ober- und Niedergorbitzer Flur innerhalb eines Wiesengrundes in unmittelbarer Nähe der Ortsgrenze zwischen Ober- und Niedergorbitz, vorwiegend zur rechten Seite des Thales, das sich von Obergorbitz nach Wölfnitz erstreckt.

Der im Thalgrunde befindliche Sammelschrot nimmt in 7 bis 8 ^{m} Tiefe im Wesentlichen die Zuflüsse aus zwei Sickerrohrleitungen auf; doch ist Grund zu der Annahme vorhanden, dass mindestens bei starken und anhaltenden Niederschlägen dem Sammelschrot noch Wasser aus zwei alten, ausser Gebrauch gesetzten Sickerrohrleitungen, von denen die eine ebenfalls 7 bis 8 ^{m}, die andere aber nur ca. 2 ^{m} tief liegt, zufliesst.

Insbesondere kommt hier die oberflächlichere dieser Leitungen in Betracht, die sich in genanntem Thale vom Sammelschrot aufwärts nach Obergorbitz hinzieht. In diese Leitung gelangte, wie am 21. Juli der Augenschein lehrte, in Obergorbitz in unmittelbarer Nähe einer Fleischerei direct Oberflächenwasser zugleich mit dem Abfluss eines dicht oberhalb gelegenen Tümpels, der das Ueberlaufswasser des dort gelegenen Wasserbehälters der Obergorbitz versorgenden Wasserleitung aufnimmt.

An der genannten Fleischerei verschwand das in einem Graben fortgeleitete Teich- und Oberflächenwasser je nach seiner Menge ganz oder zum Theil, und, wenn dies geschah, flossen in dem sonst leeren alten Leitungsrohre, das in geringer Tiefe neben dem Graben verläuft, mehr oder weniger reichliche Mengen Wassers. Dass letztere zu Zeiten ganz erheblich gewesen sein müssen, geht daraus hervor, dass am Ende der Rohrleitung — in unmittelbarer Nähe des Sammelschrotes — ein grosses, in das Erdreich gewühltes Loch aufgedeckt wurde, in dem das zugeleitete Wasser verschwand.

[1] Diese Leitung erweckte schon in ihrer früheren Verfassung wiederholt Bedenken. Insbesondere hat Hr. Dr. Meinert in Dresden im Januar 1896 darauf aufmerksam gemacht, dass sämmtliche im März 1895 in Löbtau sicher an (Brech-) Durchfall gestorbenen 26 Kinder in mit Wasser aus dem Gorbitzer Strange der Löbtauer Wasserleitung versorgten Häusern gewohnt und (meist als Zusatz zur Milch) von diesem Wasser genossen hatten, und auf den von Dr. W. Hesse festgestellten enormen Keimgehalt des nach starkem Regen trüben Wassers hingewiesen. *Jahresbericht der Gesellschaft für Natur- und Heilkunde zu Dresden.* 1895—1896.



Wenn ausserdem der begründete Verdacht besteht, dass in der Nähe des Sammelschrotes sich tieferliegende alte Sickerrohre befinden, die das von ihnen aufgenommene Wasser dem Sammelschrot wenigstens zum Theil zuführen, und wenn am 21. Juli festgestellt wurde, dass nicht nur der eine der Hauptzuflüsse zum Sammelschrot deutlich getrübt war, und dem Sammelschrot ausserdem aus einer ebenso tief liegenden verspundeten alten Leitung trübes Wasser in Bindfadenstärke ständig zulief, so erscheint die Annahme, dass dem Sammelschrot mindestens zu Zeiten reichlicher und anhaltender Niederschläge Oberflächenwasser direct oder doch ganz mangelhaft filtrirt zutrat, durchaus berechtigt, um so mehr, als erfahrungsgemäss das vom Gorbitzer Strang gelieferte Löbtauer Leitungswasser bei anhaltend nasser Witterung stets trüb wurde, und, sobald dies geschah, der genannte Strang ausgeschaltet zu werden pflegte.

Die trüben Zuflüsse zum Sammelschrot fanden aber zweifelsohne sehr viel häufiger und lang dauernder statt, als man bisher annahm, denn obgleich am 21. Juli der Inhalt des Sammelschrotes trüb war, und sich dessen Abfluss bis zu dem 280 ^{cbm} fassenden Hochbehälter, der sich unterhalb Gorbitz in Wölfnitzer Flur befindet, trüb erhielt, so verliess doch das Wasser den in sechs Kammern getheilten Behälter völlig klar. Wenn es sich somit sehr leicht ereignen konnte, dass dem Löbtauer Leitungswasser auf die beschriebene Weise unsaubere Oberflächenwässer zutraten, so besteht doch noch eine zweite Möglichkeit der Verunreinigung des Leitungswassers:

Von dem Sammelschrote aus wird nämlich das Wasser thalabwärts in Chamotteröhren erst einem Theiler, dann dem Hochbehälter, die beide in Wölfnitzer Flur liegen, zugeführt.

Dieses Rohr verläuft eine lange Strecke in Tiefe von nur 0·5 bis 1·5 ^{m} in mehr oder weniger unmittelbarer Nähe eines schlammerfüllten Grabens, der die Abwässer von Niedergorbitz abführt.

Wenn nun im Verlaufe dieser Strecke das nur theilweise mit Wasser gefüllte Chamotterohr eine Undichte besass, so konnte gelegentlich sehr wohl Inhalt des Abwassergrabens in das Wasserleitungsrohr gelangen.

Wäre ein derartiger Zusammenhang nachgewiesen, so würde der Ausbruch der Typhusepidemie eine sehr einfache und annehmbare Erklärung finden, indem festgestellt wurde, dass in dem Hause Nr. 34 in Niedergorbitz vom 20. bis 27. Juni ein Mädchen sich in Behandlung des Hrn. Dr. Rehfeld in Löbtau befand, das an Typhus litt, und dass die Haus- und Wirthschaftsabwässer des gedachten Hauses jenem Abwassergraben zugeführt wurden.

Mag nun der Typhuskeim auf diesem Wege oder durch Vermittelung der alten Oberflächenwasserleitung, oder auf eine noch andere Weise in



das Wasser gelangt sein, so kann darüber kein Zweifel obwalten, dass er hineingelangt ist, und zwar oberhalb des Wasserbehälters und auch oberhalb des Theilers, der die Wasserabgabe in der Weise regelt, dass $17^3/_4$ Procent der ihm zugeleiteten Wassermenge nach Wölfnitz, der übrige Theil aber nach Löbtau abfliesst. Denn dieselbe Explosion, die in Löbtau erfolgte, ereignete sich auch in Wölfnitz, wenn auch in Folge der bei Weitem geringeren Bevölkerung und der theilweisen Versorgung des Ortes mit Hausbrunnen bei Weitem minder heftig.

Seit Jahren gewohnt, die zur Anzeige und sonst zur Kenntniss kommenden Fälle von Typhus und typhusverdächtigen Erkrankungen nach Widal zu untersuchen, wurde von vornherein in Aussicht genommen, auch an den Kranken der Löbtauer Epidemie den Werth des genannten Verfahrens zu prüfen.

Der Plan kam ohne nennenswerthe Störung in der Weise zur Durchführung, dass die Löbtauer Aerzte am Morgen jeden Tages ihre Zugänge an Typhus und Typhusverdächtigen im Gemeindeamt schriftlich anzeigten, den Kranken im Laufe des Tages Blut entnommen wurde, im Laufe des Nachmittags die Laboratoriumsarbeit erfolgte, und nach deren Abschluss die Aerzte vom Ergebniss der Untersuchung mittels Postkarten benachrichtigt wurden.

Die Untersuchung selbst geschah so, dass die Präparate, in denen bei Zusatz von $^1/_{50}$ ccm Blutserum zu 1 ccm 6 bis 8 Stunden alter Typhusbacillus-Bouilloncultur das Ergebniss negativ oder zweifelhaft ausfiel, in den Brütofen gelegt, nach $^1/_2$ bis 1 Stunde nochmals besichtigt und, falls das Ergebniss sich nicht geändert hatte, mit noch $^1/_{50}$ ccm Blutserum versehen und eventuell noch 1 bis 2 Stunden im Brütofen gehalten wurden.

In allen zweifelhaft gebliebenen und mit der klinischen Diagnose in Widerspruch stehenden Fällen wurde, soweit thunlich, die Untersuchung nach Verlauf einiger Tage bezw. Wochen ein- und selbst zwei Mal wiederholt.

Im Anfang der Epidemie mit den Ausschlägen, die die Widal'sche Probe giebt, noch nicht genügend vertraut, haben wir Anfangs eine Reihe von Fällen, in denen zwar eine Verlangsamung der Beweglichkeit der Typhusbacillen in der Bouillon und undeutliche Zusammenballung zu erkennen war, aber kein Stillstand der Bewegung und keine zweifellose und ausgedehnte Ballenbildung stattgefunden hatte, den Aerzten gegenüber als verdächtig und zweifelhaft bezeichnet.

Nachdem sich aber gezeigt, dass solche Fälle sämmtlich als positiv aufzufassen seien, weil Verlangsamung der Bewegung und unvollkommene Ballenbildung stets nur durch Blut Typhöser bewirkt wurde, haben wir später derartige Fälle stets sofort als positiv gemeldet.



Das Ergebniss unserer Untersuchungen war folgendes: Zahl der untersuchten Fälle 257.

Ausfall der Widal'schen Probe:

Positiv	184
Negativ	43, darunter 2 klinisch Typhus, einer selbst nach wiederholter Untersuchung.
Fraglich und nicht wieder untersucht	7, darunter 1 klinisch nicht Typhus.
Erst fraglich, später positiv	5
Erst negativ, später positiv	15
Erst positiv, später negativ	1
Erst fraglich, dann negativ, später positiv	2
	257.

Diese Zusammenstellung lehrt, dass in der weit überwiegenden Zahl der Fälle das Ergebniss sofort richtig und entscheidend war und blieb, und dass bei negativ und zweifelhaft ausgefallener Untersuchung die klinisch verdächtig bleibenden Fälle einer, bezw. mehrfacher Nachprüfung bedürfen. Jedenfalls hat sich bei der Löbtauer Epidemie gezeigt, dass die Widal'sche Probe im grossen Ganzen in äusserst verlässlicher Weise die Frage, ob Typhus vorliegt oder nicht, unverzüglich zur endgültigen Entscheidung bringt. Der Ausfall der Probe ist namentlich in zweifelhaften Fällen von grosser Wichtigkeit und demgemäss von den Aerzten in Löbtau auch gewürdigt worden. Wenn einzelne Misserfolge eintraten, so wurden dieselben doch allein von dem Vortheil, den der in der Regel prompte positive Ausfall der Untersuchung bei Vorhandensein von Typhus bietet, bei Weitem überwogen.

Der Grad des Ausfalles der Reaction gestattete keinen Schluss auf die Schwere des Falles; wohl aber trat in einzelnen Fällen die Reaction erst auffallend spät im Verlaufe der Krankheit ein.

Zum Schluss seien die wichtigsten Ergebnisse der vorstehenden Arbeit in folgenden Sätzen zusammengefasst:

1. Die diesjährige Typhusepidemie in Löbtau verdankt ihre Entstehung einzig und allein dem Eintritt von Typhuskeimen in den Gorbitzer Strang der dortigen Wasserleitung.

2. Der Eintritt der Typhuskeime in die Leitung erfolgte um Mitte Juni d. J., und zwar wahrscheinlich entweder mit Oberflächenwasser, das in Obergorbitz einer ausser Gebrauch gestellten, aber von dem Gorbitzer Strang nicht sicher abgeschlossenen alten Rohrleitung, oder mit dem Inhalt eines von Niedergorbitz nach Wölfnitz verlaufenden Abwassergrabens,



dem um die Mitte des Monats Juni Typhuskeime aus dem Hause Nr. 34 zu Niedergorbitz zugeführt sein konnten.

3. Die Zahl der Infectionen verringerte sich in dem Maasse, als die Typhuskeime aus dem Leitungswasser verschwanden.

4. Die Widal'sche Probe hat sich als ein ausgezeichnetes Mittel zur unverzüglichen Feststellung der Typhusdiagnose bewährt.

Erklärung der Abbildungen.

(Taf. VII u. VIII.)

Tafel VII.

Nummerplan von Löbtau, giebt Aufschluss über

a) die Verzweigung des Wasserleitungsrohrnetzes mit Angabe der Rohrweiten (blaue Linien, Buchstaben und Zahlen).

b) die Zahl der Typhusfälle (rothe Punkte) und

c) die Lage der nicht an die Wasserleitung angeschlossenen Grundstücke (gelbe Uebermalung.)

Tafel VIII.

Situationsplan, zeigt die Lage der von Obergorbitz nach Niedergorbitz verlaufenden alten, ausser Gebrauch gestellten Wasserleitung, des Brunnensystems an der Grenze zwischen Ober- u. Niedergorbitz und die Fortführung des Leitungswassers aus dem Sammelschrot gen Wölfnitz (roth), den neben letzterem verlaufenden Abwassergraben (schwarz), den Tümpel in Obergorbitz (grün) und das im Juni 1899 inficirt gewesene Grundstück (gelb).



[Aus dem hygienischen Institut zu Stockholm.]

Studien über saure Milch und Zähmilch.

Von

Gerda Troili-Petersson.

Nach den ersten Arbeiten Pasteur's über die Bedeutung eines Mikroorganismus bei der Gerinnung der Milch dauerte es mehrere Jahre, ehe in der Forschung über die Milchsäuregährung ein grösserer Fortschritt gemacht wurde. Noch in den Jahren 1883 und 1884 schliessen sich Duclaux und Hueppe der Ansicht Pasteur's an, dass diese Erscheinung nur von einer bestimmten Bakterienart hervorgerufen werden könne. Bald darnach wurden aber von mehreren Verfassern verschiedene Bakterien beschrieben, die Milchzucker zu Milchsäure vergähren konnten; man observirte, dass mehrere Mikroorganismen, die sich unter normalen Verhältnissen nicht in der Milch finden, eine Säuerung der Milch hervorrufen können, was Scholl zu der Eintheilung der Milchsäurebakterien in facultativen und specifischen Arten geführt hat. Scholl versteht unter den specifischen Milchsäureerregern diejenigen, welche im Molkereigewerbe und bei der spontanen Gerinnung der Milch überhaupt eine Rolle spielen.

V. Storch ist, so viel ich weiss, der Erste, der gute Beschreibungen über diese Bakterien gegeben hat. Er hat sich sehr eingehend mit Studien über die Bakterien der sauren Milch beschäftigt und hat dabei aus allerlei Molkereiproducten mehrere Arten isolirt, die besonders in physiologischer Hinsicht verschieden sind. Sie weichen aber auch in Grösse und Form von einander ab. Die von Storch beschriebenen Erreger der Milchgerinnung stimmen mit einander und mit den später von Leichmann,[1] Günther und Thierfelder[2] und Weigmann isolirten darin überein,

[1] *Centralblatt für Bakteriologie.* Zweite Abtheilung. 1896. Bd. II. S. 777.
[2] *Archiv für Hygiene.* 1895. Bd. XXV. S. 164.



dass sie kein Gas erzeugen und in der Stichcultur nicht an der Oberfläche der Gelatine wachsen. Diese Bakterien, von denen einige doch möglicher Weise identisch sind, bilden also eine gut begrenzte Gruppe der specifischen Milchsäureerreger, zu denen Hueppe's Bacillus acidi lactici und Grotenfelt's[1] Bacterium acidi lactici in Gegensatz stehen, da diese Bakterien Gas produciren und sich an der Oberfläche der Gelatine gut entwickeln; sie werden von Flügge für Varietäten des Bacillus aërogenes (Escherich) gehalten.

In Lehrbüchern der Bakteriologie trennt man im Allgemeinen nicht genügend zwischen den Bakterien, welche Milchsäuregährung bewirken können, aber nicht sicher oder nur ausnahmsweise bei der spontanen Milchgerinnung thätig sind, und denjenigen, die sich gewöhnlich in der Milch und allerlei Molkereiprodukten finden und den Gerinnungsprocess unter normalen Verhältnissen verursachen. Zu den letzteren hören die von Leichmann, Günther und Thierfelder, Weigmann sowie einige von Storch[2] gefundenen Milchsäureerreger, die so grosse Uebereinstimmung zeigen, dass man berechtigt sein kann, sie als eine Collectivart zu betrachten. Unserer Erfahrung nach ist das in Schweden gewöhnliche Bacterium der sauren Milch zu dieser Collectivart zu rechnen. Dieselbe ist also in den verschiedensten Theilen von Dänemark, Deutschland und Schweden ein häufiger Erreger der spontanen Milchgerinnung. Ich nenne diese Collectivart nach Leichmann das Bacterium der sauren Milch, Bacterium lactis acidi. Dass diese Collectivart mehrere constante Arten einschliesst, scheint sicher zu sein.

Das Bacterium der schwedischen sauren Milch ist ein Kurzstäbchen. Die Individuen kommen selten einzeln vor, sie wachsen gewöhnlich zu zweien, oder in kürzeren Ketten zusammen. Sporenbildung ist nicht beobachtet. Eigenbewegung fehlt.

Cultureigenschaften: Das Bacterium gedeiht gewöhnlich auf zuckerhaltigem Nährboden besser wie auf zuckerfreiem. Plattencultur: Nach 3 bis 4 Tagen sind bei Zimmertemperatur die Colonieen auf der Glycerinzuckergelatinplatte gut entwickelt. Die in der Tiefe liegenden Colonieen erscheinen makroskopisch als weisse Pünktchen, die auch unter für die Entwickelung günstigen Bedingungen nicht die Grösse eines Stecknadelkopfes erreichen. Die oberflächlichen Colonieen breiten sich nicht auf der Gelatine aus, sie treten aber als ein über der Oberfläche prominirendes Gebilde hervor, welches mit einer dünnen glasartigen Gelatineschicht

[1] *Fortschritte der Medicin.* 1889. S. 121.

[2] *Attende Beretning fra den Kgl. Veterinaer- og Landhøjskoles Laboratorium for landøkonomiske Forsøg.* 1890.



überzogen ist. Unter dem Mikroskop mit schwacher Vergrösserung erscheinen die tiefen Colonieen scharf umrandet, völlig rund und etwas gelblich, die oberflächlichen Colonieen zeigen dieselbe Form und den scharfen Rand, die Farbe ist aber dunkelgrau.

Stichculturen: In Glycerinzuckergelatine entwickeln sie sich rasch und gleichmässig im ganzen Stichcanal, der bald ganz ausgefüllt wird; an der Oberfläche aber kein Wachsthum. Die Cultur theilt sich in feinen Kügelchen auf, die nach einigen Tagen auch makroskopisch bemerkbar sind. In gewöhnlicher Nährgelatine erfolgt die Entwickelung in ähnlicher Weise, die Culturen werden aber viel zarter; auch hier kein Oberflächenwachsthum. Die Gelatine wird nie verflüssigt. In Zuckeragar wächst das Bacterium sehr gut im ganzen Stich; nicht aber an der Oberfläche. Die Wucherung besteht hier wie in Gelatine aus kleinen runden Colonieen.

Auf schräg erstarrtem Agar bildet das Bacterium einen zarten, durchsichtigen Beleg. In Bouillon und Zuckerbouillon gedeiht es auch recht gut; deutliche Trübung erfolgt bei 20° binnen 24 Stunden nach der Einimpfung.

Das Bacterium bewirkt in steriler Milch eine starke Milchsäuregährung; die Gerinnung des Caseïns tritt bei Brüttemperatur gewöhnlich nach einem Tage ein, bei Zimmertemperatur schreitet die Gährung bedeutend langsamer fort.

Die Milchsäuregährung findet auch unter Ausschluss des Sauerstoffes statt, was durch Milchculturen im luftleeren Raume gezeigt worden ist.

A. Mayer[1] hat einige Versuche über die Einwirkung des Sauerstoffes auf die Milchsäuregährung angestellt, wobei sich erwies, dass der Sauerstoff auf die Säurebildung befördernd wirkte. Mayer hat jedoch, wie er selbst andeutet, nicht mit Reinculturen und nicht mit den gewöhnlichen Sauremilchbakterien gearbeitet. Trotzdem werden Mayer's Versuche als Beweise hervorgehoben, dass die Milchsäuregährung im Allgemeinen durch Zutritt des Sauerstoffes begünstigt werde. Dieses kann ja vielleicht unter gewissen Umständen der Fall sein; aus den hier folgenden, sowie aus den unter Bacterium lactis longi angeführten Versuchen geht jedoch hervor, dass es nicht berechtigt ist, genanntes Verhältniss als allgemein gültig zu betrachten.

Die Untersuchung über die Einwirkung der Luft wurde folgendermassen ausgeführt: Um den Einfluss zu beseitigen, welcher möglicher Weise durch ungleiche Einsaat in verschiedenen Milchproben entstehen könnte, wurde die für jede Pobenreihe abgesehene sterile Milch in einem grösseren Kolben geimpft, worauf sie sogleich auf sterile Reagensröhren

[1] *Zeitschrift für Spiritusindustrie.* 1891. — *Die Gährungschemie.* 1895.



vertheilt wurde. Einige von diesen Röhren waren nach Pasteur so construirt, dass sie mittels Quecksilber luftleer gepumpt und zugeschmolzen werden konnten, was auch gleich gemacht wurde. Alle Röhren wurden dann bei Zimmertemperatur unter denselben Wärmeverhältnissen aufbewahrt. Die Säuremenge wurde durch Titrirung von 10 ccm zum fünffachen Volumen mit Wasser verdünnter Milch mit $^1/_{10}$ Normal-Natronlauge bestimmt; als Indicator wurde Phenolphtaleïn benutzt. Diese Methode ist nicht sehr exact; zu meinem Zwecke sind die Resultate jedoch recht befriedigend, um so mehr, da es mir nicht gelungen ist, eine präcise Titrirmethode zur Bestimmung des Säuregehaltes der Milch zu ermitteln. Einige Versuche, die gewöhnliche Phenolphtaleïnmethode dadurch zu verbessern, dass das Caseïn vor der Titrirung abfiltrirt wurde, haben nicht zum Ziel geführt; auch die Methode, die Säuremenge nach Zusatz von Jodkalium und Kaliumjodat durch Titrirung auf Jod zu ermitteln, zeigte sich unanwendbar.

Da nicht constatirt worden ist, dass keine andere Säure als Milchsäure durch die Gährung gebildet wird, wird in der folgenden Tabelle nur die Anzahl Cubikcentimeter Natronlauge angeführt, die zum Neutralisiren der Säure in 10 ccm Milch verbraucht wurde. Die Versuchsfehler der Titrirmethode können zu 1 bis 2 Einheiten in der ersten Decimale geschätzt werden.

I.			II.			III.		
Tage nach d. Impfung	ccm $^1/_{10}$ Normal-Natronlauge		Tage nach d. Impfung	ccm $^1/_{10}$ Normal-Natronlauge		Tage nach d. Impfung	ccm $^1/_{10}$ Normal-Natronlauge	
	Aërob-cultur	Anaërob-cultur		Aërob-cultur	Anaërob-cultur		Aërob-cultur	Anaërob-cultur
8	7·0	7·0	5	2·1	2·1	2	9·0	9·1
			40	7·0	7·2	5	10·5	10·5
			49	7·1	6·9	9	10·5	10·5

IV.			V.		
Tage nach d. Impfung	ccm $^1/_{10}$ Normal-Natronlauge		Tage nach d. Impfung	ccm $^1/_{10}$ Normal-Natronlauge	
	Aërob-cultur	Anaërob-cultur		Aërob-cultur	Anaërob-cultur
4	9·5	9·2	1	8·9	8·8
5	9·5	9·5	2	10·0	9·9



Diese Zahlen zeigen so genügende Uebereinstimmung, dass man daraus folgern kann, dass die Intensität der von der betreffenden Bakterienart erzeugten Gährung von der Gegenwart des Sauerstoffes nicht beeinflusst wird.

Die Frage, ob bei dieser Gährung inactive oder Rechtsmilchsäure gebildet werde, ist von Günther und Thierfelder eingehend studiert. Die Forscher sind zu den Resultaten gelangt, dass die spontan geronnene Milch gewöhnlich inactive Milchsäure oder eine Mischung von inactiver und Rechtsmilchsäure enthält. In Milch, welche durch Reinculturen des Bacterium lactis acidi zur Gerinnung gebracht war, fand sich dagegen nur Rechtsmilchsäure, eine Thatsache, die noch nicht sicher ihre Erklärung gefunden.

Um zu untersuchen, ob eine sofortige Neutralisation der gebildeten Milchsäure, oder ob die Gegenwart von Oidium lactis irgend einen Einfluss auf die stereochemische Form der Säure ausüben, wurden folgende Versuche angestellt. Zwei Proben reiner steriler Milch und zwei Proben steriler Milch, wozu eine für die Neutralisation der gebildeten Säure hinreichende Menge Zinkoxyd gesetzt war, wurden mit Reincultur des Bacterium lactis acidi geimpft; eine Probe wurde mit Reinculturen desselben und von Oidium lactis geimpft. Die Untersuchung der Milchsäure geschah folgender Weise: Das Caseïn wurde nach dem Kochen der geronnenen Milch abfiltrirt, das Filtrat wurde dann, um den grössten Theil des Zuckers zu entfernen, zu kleinem Volumen eingedampft und mit Alkohol gefällt. Nach dem Filtriren und Abdampfen des Alkohols unter Zusatz von Wasser wurde die Lösung im Scheidetrichter anhaltend mit Aether geschüttelt, um die in Aether wenig lösliche Milchsäure aufzunehmen. Der Rückstand nach dem Abdestilliren des Aethers wurde mit ZnO neutralisirt. Das Zinksalz wurde nach Waschen im Aether bei ungefähr 40° getrocknet und schliesslich auf den Krystallwassergehalt geprüft. Das inactive Zinklactat enthält bekanntlich 3 Molecüle, 18·18 Procent Krystallwasser, das active Zinklactat 2 Molecüle, 12·9 Procent Krystallwasser. Einige Proben von Zinklactat wurden auch optisch geprüft.

Die Untersuchungen führten zu folgenden Resultaten:

Milch I, 2 Tage, Reincultur des Bacterium lactis acidi; das Zinksalz ist linksdrehend und enthält 13·14 Procent aq.

Milch II, 9 Tage, Reincultur des Bacterium lactis acidi; das Zinksalz ist linksdrehend und enthält 12·77 Procent aq.

Milch III, ungefähr 2 Wochen, mit ZnO versetzt, Bacterium lactis acidi, das Zinksalz enthält 12·74 Procent aq.



Milch IV, 10 Tage, mit ZnO versetzt, Bacterium lactis acidi; das Zinksalz ist linksdrehend und enthält 12·83 Procent aq.

Milch V, 2 Tage, Bacterium lactis acidi und Oidium lactis; das Zinksalz enthält 12·77 Procent aq.

In allen Proben ist also Rechtsmilchsäure gebildet; die Neutralisation der Säure oder die Gegenwart von Oidium lactis haben also keine Einwirkung auf die stereochemische Form der gebildeten Säure gehabt.

Das Bacterium lactis acidi ist in Reincultur nicht sehr widerstandsfähig, es geht sowohl in Milch- wie in Gelatineculturen bald zu Grunde; in Milch stirbt es gewöhnlich nach einigen Wochen ab, die Culturen in Glycerinzuckergelatine können noch nach $1^1/_2$ Monat entwickelungsfähig sein. Die Milchculturen des Bacteriums behalten bei Gegenwart von Oidium lactis ihre Entwickelungsfähigkeit, längere Zeit bei einem Versuche bis zu $2^1/_2$ Monaten.

Um zu untersuchen, wie lange die Bakterien sich im trockenen Zustande aufbewahren lassen, wurden Seidenfäden mit frisch coagulirter Milch eingetränkt und gleich darauf getrocknet. Diese Fäden konnten noch nach $3^1/_2$ Monaten die Milch zur Gerinnung bringen.

Die schwedische Zähmilch.

In vielen Theilen von Schweden, Norwegen und Finland wird eine Art saure schleimige Milch bereitet, die sich in lange Fäden ziehen lässt und oft so dickflüssig ist, dass sie die Wände des Gefässes schwer benetzt. Diese Milch unterscheidet sich von der gewöhnlichen sauren Milch weiter darin, dass bei der frischen Zähmilch keine Molke abgeschieden wird; das Coagulum bildet aber mit dem Schleim eine viscöse homogene Masse, was die Abtrennung des Rahmes hindert. Nach langem Stehen der Zähmilch trennt sich jedoch ein helles gelbliches Serum von den festen Theilen ab; die Reaction ist in diesem Stadium gewöhnlich neutral.

Die Zähmilch wird am besten bei Zimmertemperatur im Sommer gebildet und wird im Allgemeinen nur bei dieser Jahreszeit genossen. Etwas Zähmilch wird jedoch öfters während des Winters für die Neubereitung im Frühling aufbewahrt. Will man aber nicht die Zähmilch durch Zusatz frischer Milch mit etwas langer Milch von Zeit zu Zeit erneuern, taucht man ein Stückchen Leinentuch in frische Zähmilch hinein, lässt es trocknen und verwahrt es an einem kühlen Ort. Wenn nun frische Milch mit solcher Leinwand in Berührung kommt, entsteht wieder die gewöhnliche Zähmilch.



Dieselbe Milch soll auch durch die Einwirkung von Droserablättern auf frische Milch bereitet werden. Ich habe viele Versuche gemacht, die Zähmilch in dieser Weise herzustellen, aber nur ein Paar Versuche haben zu dem erwünschten Resultat geführt. In den nördlichen Theilen Schwedens, sagt man, solle die Milch von den Blättern von Pinguicula vulgaris ihre zähschleimige Consistenz erhalten haben. Mehrere Versuche, Zähmilch mit dieser Pflanze zu bereiten, sind jedoch ohne Erfolg geblieben. Sowohl die Blätter von Drosera wie von Pinguicula können freilich die Milch einen hohen Grad von Viscosität verleihen, diese Eigenschaft konnte ich jedoch für gewöhnlich nicht auf frische, gekochte Milch übertragen.

Das Langwerden der Milch tritt zuweilen sowohl im Sommer wie im Winter in den Molkereien als ein Milchfehler auf. Die Natur der unter vielen verschiedenen Umständen auftretenden Viscosität der Milch ist nicht genau bekannt. Sie kann jedoch nach den Angaben von Duclaux, Schmidt-Mühlheim[1] u. A. durch zwei grundverschiedene Ursachen bedingt werden. Entweder sind die Bakterien wie Duclaux' „actinobacter" von zähen Kapseln umgeben, welche an einander haften und die Zähigkeit der Masse bewirken, oder es wird eine fadenziehende Substanz durch directe schleimige Gährung gebildet. Es ist festgestellt, dass viele Bakterienarten die Milch schleimig machen können. Hier werden nur die Arten näher berücksichtigt, die die schwedische Langmilch bereiten. Dieselben sind, so viel ich weiss, in der Litteratur nirgends eingehend beschrieben worden.

Schmidt-Mühlheim hat gezeigt, dass der Milchzucker in der von ihm untersuchten Zähmilch zum Theil in eine Gummiart umgewandelt wird, die der Milch ihre schleimige Consistenz giebt. Leichmann spricht die Ansicht aus, dass die Viscosität der von ihm studirten Milch von derselben Ursache herrührt. Storch hat aus langer Milch zwei Bakterienarten isolirt, die auch eiweissfreie Milchzuckerlösungen sehr viscös machen können. Weigmann hat die fadenziehende Substanz der sogenannten langen Wei studirt. Ob der Schleim vom Zucker oder vom Eiweiss herrührt, ist nicht sicher ermittelt. Er glaubt, dass die Gährung der langen Wei grosse Uebereinstimmung mit der schwedischen Zähmilch zeigt, und dass ihre Viscosität durch die Thätigkeit eines dem Organismus der langen Wei ähnlichen Streptococcus hervorgerufen werde. Grotenfelt[2] behauptet, aus schwedischer und finländischer Zähmilch eine mit Pasteur's Ferment lactique identische Bakterienart isolirt zu haben; nach der Angabe des Verfassers wird durch dieselbe die Milch jedoch nicht immer fadenziehend. Unsere Versuche, den bei dem Langwerden

[1] *Archiv für die gesammte Physiologie.* 1882. Bd. XXVII. S. 490.

[2] *Saprofyta mikroorganismer i komjoelk. Akademisk afhandling.* Helsingfors 1889.



der Milch thätigen Organismus zu isoliren, zeigten Anfangs auch darauf hin, dass dasselbe Bacterium einmal gewöhnliche Milchsäuregährung und ein anderes Mal schleimige Gährung verursachen könne.

Diese Erscheinung fand darin ihre einfache Erklärung, dass das Bacterium der langen Milch mit dem gewöhnlichen Milchsäurebacterium in der Zähmilch zusammenlebt und überdies in Form, Grösse und Art des Wachsthums morphologisch nicht zu trennen ist. Dies Verhältniss wurde dadurch festgestellt, dass von einer Platte mehrere dem Milchsäusebacterium ähnliche Colonieen in Proben von steriler Milch geimpft wurden. Einige von diesen Milchproben waren nach 2 Tagen stark fadenziehend, andere coagulirten ohne Viscosität. Es wurden dann zwei neue Platten angelegt, wovon die eine mit der fadenziehenden und die andere mit der einfach geronnenen geimpft wurde. Die erste Platte war nur mit Colonieen eines einzigen Typus besäht, die, in Milch geimpft, der Flüssigkeit eine zähe Consistenz verliehen; einfache Milchsäuregährung kam in keiner Probe vor. Auch die zweite Platte zeigte die Reincultur des Impfmateriales; die davon in Milch geimpften Colonieen bewirkten alle Gerinnung der Milch, nie aber Viscosität derselben. Das bei dem Langwerden der Zähmilch thätige Bacterium war also gefunden; ich werde es in Bezug auf die in der Milch hervorgerufene schleimige Gährung Bacterium lactis longi nennen.

Drei verschiedene Proben von Zähmilch wurden der bakteriologischen Untersuchung unterworfen: *a* und *b* bezeichnen Wirthschaftsmilch aus verschiedenen Theilen Schwedens, *c* ist durch Einwirkung von Droserablättern zusammen mit etwas saurer Milch auf gekochte Milch bereitet.

Die aus diesen drei Proben isolirten Bakterien zeigen sehr ähnliche, aber nicht völlig übereinstimmende Cultureigenschaften. Mikroskopisch sowohl im gefärbten Strichpräparat als im hängenden Tropfen sind sie von einander und von dem oben beschriebenen Bacterium lactis acidi nicht zu unterscheiden. Wie bei diesem erkennt man die unbeweglichen Kurzstäbchen, die gewöhnlich zu zweien oder in kürzeren Ketten vorkommen. Die Länge des einzelnen Stäbchens variirt im Allgemeinen zwischen 1 und 1·8 μ, die Breite ist ungefähr 0·8 μ. Sporen sind nicht beobachtet worden. Die Bakterien färben sich nach Gram.

Die Culturen in Glycerinzuckergelatineplatten unterscheiden sich von denen des Sauremilchbacteriums nur darin, dass die Colonieen des Organismus der langen Milch so zäher Consistenz sind, dass sie sich oft mit der Platinnadel in kurze Fäden ziehen lassen. Unter dem Mikroskop bei schwacher Vergrösserung sind die Colonieen der verschiedenen Bakterienstämme, wie erwähnt, täuschend ähnlich.

Stichculturen des aus *a* reingezüchteten Bacteriums: In Glycerinzuckergelatine entwickelt sich diese Art binnen 24 Stunden gleichmässig

längs dem ganzen Stich; bald, gewöhnlich schon nach 2 Tagen, löst sich die gleichmässige Cultur in makroskopisch sichtbaren Kügelchen auf. Die Wucherung vergrössert sich noch eine Zeit lang; sie breitet sich jedoch weder über die durch den Platindraht gerissene Lücke noch sonst an der Oberfläche aus. Die Cultur in gewöhnlicher Nährgelatine ist die der Glycerinzuckergelatine ähnlich, doch etwas zarter. Auf schräg erstarrtem Agar wie auf Zuckeragar bildet sich ein zarter, durchsichtiger Beleg; das Condensationswasser wird bei Zuckeragar etwas fadenziehend.

In Zuckerbouillon gedeiht das Bacterium sehr gut; ein Wachsthum wird bei Zimmertemperatur schon an dem der Einimpfung folgenden Tag deutlich sichtbar. Zu derselben Zeit zeigt die Traubenzuckerbouillon eine nicht unbedeutende Viscosität, die aber nach ein Paar Tagen wieder verloren geht; die Milchzuckerbouillon wird auch, jedoch viel schwächer, fadenziehend. In gewöhnlicher Bouillon, sowie in Pepton und Glycerinbouillon erfolgt keine deutliche Trübung.

Die Wucherung auf Kartoffeln war bei ein Paar Culturversuchen mit diesem Nährboden kaum makroskopisch sichtbar; mikroskopisch im Deckglaspräparat wurden doch massenhafte Bakterienzellen observirt.

In reiner Traubenzuckerlösung, sowie in einer Milchzuckerlösung, wozu kleine Mengen von Seignettesalz, Magnesiumsulfat, Kaliumsulfat, Kaliumphosphat und Pepton gesetzt waren, war nach der Einimpfung des Bacteriums keine Trübung zu bemerken.

Auf gekochtes Hühnereiweiss, sowie auf Eidotter gedeiht das Bacterium sehr gut, jedoch ohne irgend eine Viscosität hervorzurufen. Das Bacterium kann sich also auch auf einem kohlenhydratfreien Nährboden entwickeln.

Die aus den Proben *b* und *c* isolirten Bakterien unterscheiden sich von *a* in den oben beschriebenen Culturverhältnissen eigentlich nur darin, dass die Zuckerbouillon und der Zuckeragar nie fadenziehend wurden; bei einer Kartoffelcultur von *c* könnte man dagegen mit dem Platindraht von der Oberfläche kleine Fäden erheben.

Die Wirkung der drei Bakterienstämme auf die Milch ist auch nicht ganz übereinstimmend, wie durch die folgende Uebersicht einiger Milchculturen bei verschiedenen Temperaturen hervorgeht.

Milchculturen des Bacterium *a* aus Milch geimpft.

Zeit nach d. Impfung	Versuchstemperaturen 37° C.	28° C.	Zimmertemperatur	8 bis 11° C.
14 Stunden	schwach fadenz., Reaction sauer	stark fadenzieh., dickflüssig, sauer	stark fadenziehend, dünnflüssig	
16 „	schwach fadenz., dickflüssig	unverändert	stark fadenziehend, schwach sauer	



Zeit nach d. Impfung	Versuchstemperaturen			
	37° C.	28° C.	Zimmertemperatur	8 bis 11° C.
18 Stunden	sehr schwach fadenziehend	unverändert	stark fadenziehend, schwach sauer	
20 „	„	fadenziehend	stark fadenziehend	schwach fadenziehend
23 „	nicht fadendziehend	schwach fadenziehend	„	fadenziehend
39 „	„	„	dickflüssig	„
$2^1/_2$ Tage			fadenziehend	stark fadenzieh., dünnflüssig
6 „		sehr schwach fadenziehend		stark fadenzieh., dickflüssig
8 „			schwach fadenziehend	fadenziehend
13 „			nicht „	schwach fadenziehend
20 „				„

Milchculturen des Bacterium *a* aus Lactosbouillon geimpft.

Zeit nach d. Impfung	37° C.	28° C.	Zimmertemperatur	8 bis 11° C.
14 Stunden	Reaction neutral	fadenziehend, schwach sauer		
16 „		fadenziehend, dickflüssig		
18 „	schwach fadenz., schwach sauer,	stark fadenziehend		
20 „	etwas stärker fadenziehend, dünnflüssig	fadenziehend	sehr schwach fadenziehend	
23 „	schwach fadenz.	schwach fadenz.	desgl., sauer	
39 „	nicht fadenz.	„	stark fadenziehend	
$2^1/_2$ Tage		„	fadenziehend	nicht fadenz.
6 „		nicht fadenzieh.		stark fadenz.
8 „				fadenziehend
13 „				„
20 „				schwach fadenz.

Milchculturen des Bacterium *b* aus Milch geimpft.

Zeit nach d. Impfung	37° C.	28° C.	Zimmertemperatur	8 bis 11° C.
14 Stunden		schwach fadenz.		
16 „		„ schwach sauer		
20 „		schwach fadenz.		
39 „		sehr schwach fadenziehend		
$2^1/_2$ Tage			fadenziehend	
6 „			sehr schwach fadenziehend	schwach fadenziehend
8 „				„
17 „				„



Milchculturen des Bacterium *c* aus Lactosbouillon geimpft.

Zeit nach d. Impfung	Versuchstemperaturen 37° C.	28° C.	Zimmertemperatur	8 bis 11° C.
14 Stunden	nicht fadenziehend, coagulirt	schwach fadenz., Reaction sauer		
18 „		fadenziehend		
23 „		nicht fadenziehend	schwach fadenziehend, Reaction sauer	
39 „			schwach fadenziehend	
$2^1/_2$ Tage			nicht fadenziehend	nicht fadenz.
8 „				sehr schwach fadenziehend
13 „				nicht fadenz.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die Fähigkeit, fadenziehende Substanz und Säure zu bilden, bei den drei Bakterienstämmen verschieden entwickelt ist; das Bacterium *a* verleiht der Milch eine bedeutend zähere Consistenz als *b* und *c*.

Versuche über die Säurebildung in aëroben und anaëroben Milchculturen sind in ähnlicher Weise wie bei Bacterium lactis acidi angestellt worden. Die Resultate derselben, welche in folgender Tabelle zusammengestellt werden, führen zu dem Schlusse, dass die von Bacterium lactis longi hervorgerufene Milchsäuregährung wie die andere Art durch den Sauerstoff nicht beeinflusst wird.

I.			II.			III.		
Tage nach d. Impfung	ccm $^1/_{10}$ Normal-Natronlauge		Tage nach d. Impfung	ccm $^1/_{10}$ Normal-Natronlauge		Tage nach d. Impfung	ccm $^1/_{10}$ Normal-Natronlauge	
	Aërob-cultur	Anaërob-cultur		Aërob-cultur	Anaërob-cultur		Aërob-cultur	Anaërob-cultur
12	7·2	6·9	5	9·2	9·7	1	3·5	3·6
20	9·5	9·5	7	10·2	10·2	2	7·7	7·5
			14	10·3	9·9	3	8·8	8·9
			41	11·2				

Die stereochemische Form der gebildeten Säure ist nach der vorher angeführten chemischen Methode ermittelt worden. Zwei Proben, welche bezw. 4 und 12 Tage nach der Impfung untersucht wurden, zeigten beide einen Krystallwassergehalt der Zinksalze von 2 Molecülen; es war also auch hier rechtsdrehende Milchsäure gebildet.



Die Geschwindigkeit der schleimigen Gährung ist bei 30° am grössten. Die Milch erreicht aber bei dieser Temperatur nicht ihr Optimum der Viscosität; es scheint, als ob bei 15 bis 20° C. verhältnissmässig mehr fadenziehende Substanz gebildet wurde. Bei jeder Temperatur scheint die Zähigkeit zur Zeit der beginnenden Coagulation der Milch verhältnissmässig am grössten zu sein. Früher oder später verliert die Milch allmählich ihre zähe Consistenz und nimmt das Aussehen gewöhnlicher saurer Milch mehr und mehr an, und zwar um so eher, je höher die Temperatur ist. Bei 37° werden die Milchculturen des Bacteriums *c* nicht und von *a* sehr wenig fadenziehend, die Viscosität verschwindet schon nach einigen Stunden; *b* gedeiht nicht bei 37°.

Bei der Gerinnung der Zähmilch wird das Caseïn in kleinen Partikelchen ausgeschieden, die von Schleimhüllen umgeben sind. Der Schleim verschwindet jedoch bald, bei Zimmertemperatur gewöhnlich nach ein Paar Tagen, das Caseïn wird dann frei. Dasselbe trifft auch ein, wenn man ein Deckglaspräparat anlegt, wo die Milch zwischen dem Deckglas und dem Objectträger gerieben wird, die Hülle wird dann mechanisch zerrissen. In Uebereinstimmung mit dieser Beobachtung steht die Thatsache, dass die Zähmilch durch heftiges Schütteln oder Umrühren ihre zähe Consistenz verliert.

Die Erscheinung, dass die Viscosität der Zähmilch allmählich verschwindet, wenn die Milch im offenen Gefässe aufbewahrt wird, steht nicht in directem Zusammenhang mit der Wirksamkeit der betreffenden Bakterien. Die Milch verliert nämlich in ähnlicher Weise ihre schleimige Consistenz, auch wenn die Bakterien durch Erhitzen auf 60° getödtet wird. Dasselbe Verhältniss zeigte sich bei einem Versuche, wo die Milch durch Zusatz von concentrirter Milchsäure steril gemacht war. Die Milchsäure scheint keinen Einfluss auf die Viscosität auszuüben. Um weiteren Aufschluss hierüber zu erhalten, wurde, um die gebildete Säure zu neutralisiren, sterile Kreide zu sehr schleimiger Milch gesetzt; die Viscosität der Milch nahm auch in diesem Falle in gewöhnlicher Weise ab.

Wenn die Milch ohne Luftzutritt aufbewahrt wird, ist das Verhältniss geändert; Zähmilch, die in einem luftleeren, zugeschmolzenen Rohr gebildet und aufbewahrt wurde, war 7 Wochen nach der Impfung sehr stark und 5 Monate darnach noch etwas fadenziehend, während die aërob verwahrte Zähmilch ihre Zähigkeit schon nach 1 bis 2 Wochen verloren hatte. Durch Erhitzen der Zähmilch auf 80 bis 90° wird sie schwach fadenziehend, beim Kochen geht die Viscosität gleich verloren. Zusatz von Salzsäure oder Natronlauge scheint keinen Einfluss auszuüben. Wenn das Caseïn durch Centrifugiren aus der schleimigen Milch abgeschieden wird, bleibt die fadenziehende Substanz im fast klaren Serum zurück. Aus diesem kann sie durch

Alkohol gefällt werden; der Niederschlag giebt mit Wasser eine fadenziehende Flüssigkeit. Zähmilch, die durch heftiges Schütteln ihre Viscosität eingebüsst hat, verhält sich auf dieselbe Weise; die Wasserlösung von dem mit Alkohol gefällten Niederschlag wird jedoch nicht so stark fadenziehend. Das durch Centrifugiren abgeschiedene Serum verliert, wie die Zähmilch, sehr bald seine Viscosität, was durch Einschmelzen in Glasröhren nicht verhindert wird. Im trockenen Zustande kann die fadenziehende Substanz längere Zeit aufbewahrt werden. Die Natur dieses nicht isolirten Stoffes ist nicht bekannt. Jedoch ist es wahrscheinlich, dass der Körper ein Umwandlungsprodukt des Milchzuckers und nicht eines Eiweissstoffes ist, er wurde ja nur in zuckerhaltigen Medien gebildet. Es ist mir freilich nicht gelungen, das Bacterium in eiweissfreiem Nährböden zu züchten; in verschiedenen eiweisshaltigen und zuckerfreien Nährboden hat es sich aber gut entwickelt, jedoch ohne irgend eine fadenziehende Substanz zu erzeugen.

Die ursprüngliche Zähmilch bleibt gewöhnlich für längere Zeit fadenziehend, während die durch Reincultur bereitete bald die Viscosität verliert. Nach 4 Wochen pflegt die erstgenannte Milch noch etwas schleimig zu sein, sie ist dann jedoch wesentlich verändert und sieht wie solche Milch aus, die lange Zeit für die Einwirkung von Oidium lactis ausgesetzt gewesen. Alle Reinculturen von Oidium lactis in Milch zeigen nämlich immer einen gewissen Grad von Viscosität, weshalb es nicht unmöglich ist, dass die Zähigkeit alter Originalzähmilch von Oidium lactis und nicht vom Bacterium lactis longi verursacht ist.

Ueber die Widerstandsfähigkeit des Bacterium lactis longi sind folgende Beobachtungen gemacht. Reinculturen in Milch lassen sich bei Zimmertemperatur 2 bis 4 Wochen, bei 7 bis 11° C. bis zu $3^1/_2$ Monaten aufbewahren. Die Temperatur von 37° wirkt auf die Milchcultur sehr abschwächend; wenn sterile Milch mit bei 37° frisch coagulirter Milch geimpft und bei derselben Temperatur aufbewahrt wird, verzögert sich die Gerinnung der Milch bei Anlage von neuen Culturen mehr und mehr und bleibt zuletzt ganz aus.

Im trockenen Zustande lässt sich das reincultivirte Bacterium längere Zeit aufbewahren; bei einem Versuche, wo frische Zähmilch mit Kreide neutralisirt und auf Seidenfäden getrocknet wurde, zeigte sich, dass das Bacterium noch nach $5^1/_2$ Monaten ganz entwickelungsfähig war. Wie das Bacterium lactis acidi scheint das Bacterium lactis longi bei Gegenwart von Oidium lactis mehr resistent zu sein. Mit diesem Pilze zusammen cultivirt, zeigten sich mehr als 3 Monate alte Culturen am Leben geblieben.

Die Widerstandsfähigkeit des Bacteriums gegen höhere Wärmegrade wurde geprüft, indem frische Milchculturen in sehr fein ausgezogenen



Glasröhren auf 60° C im Wasserbade erhitzt und dann rasch abgekühlt wurden. Das Bacterium wurde dabei nach 1 Minute abgetödtet, nach $^1/_2$ Minute aber war es noch entwickelungsfähig.

Zusammenfassung der Resultate.

Der in Schweden gewöhnlich vorkommende Erreger der spontanen Milchgerinnung zeigt mit den von Storch in Dänemark, Günther und Thierfelder, Leichmann und Weigmann in verschiedenen Theilen von Deutschland studirten Sauremilchbakterien so grosse Uebereinstimmung der Eigenschaften, dass ich es für berechtigt halte, die betreffenden Bakterien als eine Collectivart zu betrachten, die ich nach Leichmann Bacterium lactis acidi nenne. Das Bacterium der schwedischen Zähmilch, Langmilch („långmjölk“ oder „tätmjölk“), Bacterium lactis longi, ist mit dem Bacterium lactis acidi nahe verwandt. Es unterscheidet sich von diesem, so viel durch meine Untersuchungen ermittelt worden ist, nur biologisch, und zwar besonders durch die eigenthümliche Art von Gährung, welche in Milch und in gewissen anderen zuckerhaltigen Nährböden hervorgerufen wird.

Reinculturen vom Bacterium lactis acidi wie vom Bacterium lactis longi erzeugen in steriler Milch eine Milchsäuregährung, wobei die rechtsdrehende Form der Milchsäure gebildet wird.

Die Intensität dieser Gährung wird in beiden Fällen von der Gegenwart des Sauerstoffes nicht beeinflusst.



[Aus dem staatl. Institute für Herstellung von Diphtherieheilserum (Prof. R. Paltauf) und dem chemischen Laboratorium (Prim. E. Freund) der k. k. Krankenanstalt „Rudolfsstiftung“ in Wien.]

Untersuchungen über das Typhus-Agglutinin und die agglutinirbare Substanz der Typhusbacillen.

Von

Dr. **Heinrich Winterberg.**

Die Kenntniss von der Agglutination der Mikroorganismen unter dem Einflusse homologer Sera ist in der letzten Zeit soweit gefördert worden, dass dieser anfangs ganz wunderbare Vorgang mit allen seinen Erscheinungen einer einheitlichen Auffassung unterworfen werden kann.

Die Entdeckung der specifischen Niederschläge, die Beobachtung, dass Eiweissfällungen in bakterienhaltigen Medien zur Klärung derselben unter Häufchenbildung und Immobilisirung der frei oder molekular beweglichen Keime führen, haben Kraus und Seng[1] zu der durch eine Reihe zweckentsprechender Versuche gestützten Theorie geführt, dass die Niederschlagsbildung als gemeinsames physikalisches Princip sowohl der specifischen, als auch der nicht specifischen Agglutination zu Grunde liegen dürfte.

Hat nun auch die Kenntniss von dem Mechanismus des Agglutinationsvorganges letzteren unserem Verständnisse näher gebracht, so sind damit bei weitem nicht alle Probleme erschöpft, die derselbe einschliesst.

Insbesondere harren die folgenden Fragen einer Aufklärung: Welches ist die Natur des specifischen Niederschlages? Welche chemischen Bestandtheile der Bakteriencultur einerseits und des ihr homologen Serums andererseits treten bei der Bildung der specifischen Fällung zusammen?

---

[1] R. Kraus und W. Seng, Ein Beitrag zur Kenntniss des Mechanismus der Agglutination. *Wiener klin. Wochenschrift.* 1899. Nr. 1.



Der ersteren Frage ist bis jetzt nur Kraus[1] nähergetreten. Er filtrirte die erhaltenen specifischen Niederschläge ab und glaubte durch qualitative Analyse sie als eine Verbindung zweier Eiweisskörper ansehen zu können, von denen der eine die Reaction der Alkali-Albuminate, der andere die der Peptone gab.

Seine diesbezüglichen Untersuchungen können jedoch kaum als erschöpfend und einwandfrei angesehen werden.

Ch. Nicolle[2] hat die in den Culturen enthaltene, zur specifischen Niederschlagsbildung nothwendige Substanz näher studirt und ihr den nicht ganz glücklich gewählten Namen „substance agglutinée" gegeben, der besser für den specifischen Niederschlag selbst zu reserviren gewesen wäre. Thatsächlich wird diese Bezeichnung schon von Nicolle selbst promiscue auch für die specifischen Niederschläge in Anwendung gebracht. Geeigneter und präciser wäre deshalb der ebenfalls von Nicolle gebrauchte Ausdruck „substance agglutinable", die er als bei der Agglutination passiv betheiligte Componente der activen „substance agglutinante" gegenüberstellt.

Nach Nicolle ist die agglutinirbare Substanz ein integrirender Bestandtheil gewisser Bakterienkörper. Von ihrer Gegenwart ist das Phänomen der Agglutination abhängig, indem sie sich mit der agglutinirenden Substanz zu den specifischen Niederschlägen vereinigt. Sie diffundirt aus den Bakterienleibern in die Culturmedien. Ihre Bildung ist von der Art und der Reaction der Nährsubstrate nur insoweit abhängig, als diese ein genügendes Wachsthum der Keime ermöglichen.

Gegen Erwärmung ist die agglutinirbare Substanz äusserst resistent. Sie verträgt selbst Temperaturen bis zu 140°. Etwas empfindlicher ist die agglutinirbare Substanz der Typhusbacillen, die durch Temperaturen über 115° vernichtet wird.

Kälte, Insolation, Austrocknung, die Einwirkung von Antisepticis, wie Formol, Chloroform, Thymol haben keinen Einfluss auf dieselbe. Sie ist löslich in Alkohol absolutus und Aether.

Ihre Injection in den Thierkörper hat die Entstehung der agglutinirenden Substanz zur Folge.

Ueber die chemische Natur der agglutinirenden Substanz äussert Nicolle keine Meinung. Doch würde aus ihrer Löslichkeit in absolutem Alkohol und Aether, wodurch sie sich nach Nicolle von allen Toxinen

[1] Ueber specifische Reactionen in keimfreien Filtraten aus Cholera-, Typhus- u. Pest-Bouillonculturen erzeugt durch homologes Serum. *Wiener klin. Wochenschrift.* 1897. Nr. 32.

[2] Recherches sur la substance agglutinée p. Ch. Nicolle. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1898. Nr. 3. p. 161.

bakteriellen Ursprunges unterscheidet, hervorgehen, dass sie nicht zu den Eiweisskörpern gerechnet werden könne.

Ueber die agglutinirende Substanz im Blute und in den Gewebssäften Typhöser, das sogenannte Typhus-Agglutinin, liegen von verschiedenen, insbesondere französischen Autoren Mittheilungen vor, unter denen namentlich die von Widal und Sicard[1] Erwähnung verdienen. Von ihren Untersuchungen sind besonders die folgenden von Wichtigkeit.

Filtration schwach agglutinirender Flüssigkeiten (Urin, pericardiales Serum u. s. w.) durch eine Porzellankerze hat ein vollständiges oder theilweises Verschwinden der agglutinirenden Eigenschaft derselben zur Folge.

Sättigung von Serum oder Plasma mit $MgSO_4$ bei Zimmertemperatur fällt mit den Globulinen zugleich das Agglutinin, indem das albuminhaltige Filtrat sich vollständig, oder bei sehr hochwerthigem Serum nur noch in geringem Grade wirksam erweist.

Ebenso gelang es durch Versetzen von Oxalat-Plasma mit Kochsalz im Verhältniss von 15:100 mit dem Fibrinogen einen Theil des Agglutinins auszufällen, indem die Lösung des erhaltenen Niederschlages sich wirksam erwies.

Aus Milch konnte durch Sättigen mit $MgSO_4$ ebenso wie aus dem Blute das gesammte Agglutinin zusammen mit dem Caseïn zur Abscheidung gebracht werden. Nur wenn die Milch sehr hochwerthig war, gingen auch in das Filtrat noch Spuren von Agglutinin über. Durch Kochsalzzusatz zur Milch war auch hier immer nur eine geringe Ausfällung erzielbar und das Filtrat blieb stets activ.

Ebenso konnte aus Milch durch Essigsäure im Verhältniss von 1 bis 2:1000 mit dem Caseïn das Agglutinin ausgeschieden werden, indem der gewaschene und dann mit 1 Procent Kochsalz oder Natronlauge gelöste Niederschlag stark agglutinirend wirkte.

Um die Frage zu entscheiden, ob es sich bei der Ausfällung der Agglutinine um eine blosse mechanische Mitreissung handle, wie wir das z. B. bei gewissen Enzymen beobachten, haben Widal und Sicard Blut mit Alkohol gefällt, den Niederschlag durch 8 Tage stehen gelassen, dann im Vacuum über H_2SO_4 getrocknet und in Wasser gelöst. Die Lösung war stets wirkungslos.

[1] *Bulletin de l'academie de médecine*, 1896, séance du 29. septembre. Recherches sur la nature de la substance agglutinante et sa fixation sur les albuminoides du sang et des humeurs des typhiques p. M. Dieulafoy en collaboration avec MM. Widal et Sicard und *Annales de l'Institut Pasteur*, 1897, p. 353. Étude sur le sérodiagnostic et sur la réaction agglutinante chez les typhiques par M. Widal et Sicard.



Aus den angeführten Ergebnissen ihrer Untersuchungen ziehen Widal und Sicard den Schluss, dass die Agglutinine bezw. das Typhus-Agglutinin an verschiedene Eiweisskörper wie die Serum-Globuline, das Fibrinogen oder das Caseïn fest gebunden seien. Sie würden mit denselben aus ihren Lösungen gefällt, ohne dass es sich dabei um ein blosses mechanisches Mitgerissenwerden handle, wie eben die Unwirksamkeit des Alkoholniederschlages beweise. Doch könne die eine agglutinirende Componente zerstört werden, während die andere Eiweiss-Componente erhalten bleibe.

Ehe ich auf eine kritische Betrachtung dieser Anschauung des Näheren eingehe, will ich die Resultate meiner Studien anführen.

I. Untersuchungen über das chemische Verhalten des Typhus-Agglutinins.

Unter dem Typhus-Agglutinin verstehen wir jene specifisch auf die Typhusbacillen bewegungshemmend und agglomerirend wirkende Substanz, die sich im Thierkörper unter dem Einfluss der Bakterien selbst oder ihrer Stoffwechselproducte bildet.

Eine absolute quantitative Bestimmung der in den verschiedenen Gewebssäften und speciell im Blute vorhandenen Agglutininmenge ist natürlich so lange unmöglich, als es nicht gelingt, diese merkwürdige Substanz rein darzustellen. Dagegen lässt sich ein relatives Maass derselben mit Beziehung auf ihre specifische Wirkung leicht gewinnen. In Analogie zu anderen Werthbestimmungen bakterieller Producte können wir als Agglutinineinheit jene Menge eines beliebigen Agglutinins bezeichnen, die gerade hinreicht, um eine gleich grosse Menge der homologen Bakteriencultur specifisch zu beeinflussen. Der Verdünnungsgrad, in welchem eine Gewebsflüssigkeit gerade noch agglutinirend wirkt, giebt uns unter dieser Voraussetzung direct die Zahl der vorhandenen Agglutinineinheiten an.

Wenn nun die Werthbestimmung des Agglutinins naturgemäss nur eine relative sein kann, so haftet ihr überdies noch ein zweiter Nachtheil an, indem sie durch subjective Beurtheilung gewonnen wird.

Der bewegungshemmende und Häufchen bildende Einfluss des Agglutinins zeigt stufenweise Verschiedenheiten. Die Bakterien werden je nach der Concentration des Agglutinins bald sofort und vollständig zur Ruhe gebracht und in wenige grosse dichte Haufen geballt, bald bleibt einem grösseren oder kleineren Theile derselben ihre Locomotionsfähigkeit bewahrt, während gleichzeitig die Agglomerate kleiner und lockerer werden, wobei



innerhalb derselben ziemlich lebhafte Bewegungserscheinungen der einzelnen Keime beobachtet werden.

Die Schwierigkeiten wachsen noch durch den Umstand an, dass namentlich in älteren Typhusculturen nicht selten spontane Häufchenbildung beobachtet wird, welche bei Bestimmung des Grenzwerthes zu Fehlern Veranlassung geben kann.

Dieser allen Untersuchern wohlbekannte Umstand erfordert stets die Anfertigung von Controllpräparaten aus der nativen Cultur. Dagegen ist bis jetzt bei der Werthbestimmung des Agglutinins nicht berücksichtigt worden, dass auch die Anzahl der in der Raumeinheit vorhandenen Keime eine wesentliche Rolle bei derselben spielt. Verdünnt man eine 24stündige Typhus-Bouilloncultur auf das 2-, 3- oder 5fache, so wird mit dem Verdünnungsgrade auch der Grenzwerth der Reaction hinausgeschoben. So zeigte, um nur ein Beispiel aus einer Reihe gleichartiger Befunde hervorzuheben, eine unverdünnte Typhuscultur einen Werth von 2200 Agglutinationseinheiten. Mit Bouillon im Verhältniss von 1:3 gemischt, stieg der gemessene Werth auf 3000 und bei weiterer Verdünnung von 1:6 bis auf 4300 Aggl.-E.

Diese Thatsache scheint auch bei der bekannten Beobachtung, dass ganz junge Culturen sich zu Agglutinatonsbestimmungen wesentlich besser eignen als ältere, eine wichtige Rolle zu spielen. In diesen ist eben die Anzahl der vorhandenen Keime eine bei weitem geringere. Dass für die feinere Differenzirung auch die gute Isolirung der einzelnen Bakterien, sowie ihre lebhafte Beweglichkeit mit in Frage kommt, ist ohne weiteres zuzugeben. Bei entsprechender Verdünnung selbst 3 bis 4tägiger Culturen wichen jedoch meine Resultate von denen, die ich bei Anwendung 6stündiger erhielt, nicht wesentlich ab, wie folgende Versuche zeigen.

Alter der Cultur	Verdünnung	Zahl der Aggl.-Einheiten
6 Stunden	ø	2100
24 „	1 : 3	1900
48 „	1 : 8	2300
72 „	1 : 8	2000

Ob die Angabe Pfeiffer's, dass die Virulenz bei den Choleravibrionen für ihre Agglutinationsfähigkeit von Wesenheit sei, auch für die Typhusbacillen Geltung besitzt, dafür haben meine Bestimmungen keine Belege geliefert.



Dass endlich der Vorgang der Agglutination zu seinem Ablaufe eine gewisse Zeit erfordert, dass die Aussentemperatur Einfluss auf ihn hat und dass die Reaction am feinsten im hängenden Tropfen zu beobachten ist, sind hinlänglich bekannte Dinge. Ich habe alle diese Verhältnisse nur deshalb so ausführlich discutirt, weil sie für eine quantitative Werthbestimmung von der grössten Bedeutung sind, wenn man übereinstimmende Resultate gewinnen will. Fast würde es scheinen, dass die Erfüllung einer solchen Menge von Voraussetzungen eine Breite der Fehlergrenzen bedingen müsse, die eine vergleichbare Messung illusorisch macht. Das ist indessen durchaus nicht der Fall, wenn man bei seinen Untersuchungen immer in derselben Weise verfährt. Ich prüfte stets im hängenden Tropfen gegen 24stündige Typhus-Bouilloncultur. Das Controllpräparat musste vollkommene Isolirung der Keime ergeben. Durch häufiges Umzüchten auf Agar vermeidet man am besten die störende Bildung eines Oberflächenhäutchens. Die verwendete Cultur wird vor dem Gebrauche jedesmal gut durchgeschüttelt, weil sich sonst an der Oberfläche unverhältnissmässig zahlreiche Keime ansammeln. Als Grenzreaction wählte ich das deutliche Auftreten von Häufchen, auch wenn zwischen und innerhalb derselben noch lebhaft bewegliche Keime zu erkennen waren. War nach 15 Minuten bei Zimmertemperatur eine deutliche Einwirkung nicht zu constatiren, so wurde der Versuch als negativ betrachtet.

Verhalten des Typhus-Agglutinins im Blutserum gegen eiweissfällende Reagentien.

Das zu den folgenden Versuchen verwendete Serum stammte von einem Pferde, das mit subcutanen Injectionen von abgetödteten Typhusbacillen behandelt worden war. Sein Werth betrug 2000 Aggl.-E.

a) Fällung durch absoluten Alkohol.

I. Versuch. 5 ^{ccm} Serum + 5 ^{ccm} Alkohol absolutus. Der Niederschlag sofort in der gleichen Menge destillirten Wassers, dem einige Tropfen 20 proc. Na_2CO_3 zugesetzt werden, gelöst. Die Lösung ist klar und zeigt 900 Aggl.-E. Das leicht getrübte Filtrat enthält 350 Aggl.-E.

II. Versuch. 5 ^{ccm} Serum + 10 ^{ccm} Alkohol. absol. Das klare Filtrat agglutinirt nur in Concentrationen, wie sie dem Alkoholgehalte als solchem entsprechen.

Der Niederschlag wird sofort mit 15 ^{ccm} destillirtem Wasser digerirt. Er löst sich nicht vollständig. Die opalescirende filtrirte Lösung enthält 900 Aggl.-E.

III. Versuch. 5 ^{ccm} Serum + 10 ^{ccm} Alkohol absol. durch 8 Tage unter Lichtabschluss stehen gelassen. Hierauf filtrirt.



Das klare Filtrat zeigt unverdünnt schwache Agglutination und ist im Verhältniss von 1:2 ganz wirkungslos.

Der Niederschlag wird mit 25 ccm destillirtem Wasser 48 Stunden stehen gelassen. Es erfolgt keine Lösung, sondern nur starke Quellung desselben. Die trübe gequollene Flüssigkeit geht zum Theil durch ein Filter und enthält 50 Aggl.-E. Der Rückstand abermals mit 25 ccm Wasser durch 3×24 Stunden behandelt, giebt noch 35 Aggl.-E.

IV. Versuch. 5 ccm Serum + 10 ccm Alkohol absol. im Vacuum über H_2SO_4 bei Zimmertemperatur getrocknet. Nach 14 Tagen in leicht alkalischem Wasser verrührt. Der Rückstand geht dabei nur in geringem Maasse in Lösung und hat sein Agglutinationsvermögen vollständig eingebüsst.

Diese wiederholt angestellten Experimente zeigen, dass das Typhus-Agglutinin durch genügende Alkoholmengen zusammen mit den übrigen Eiweisskörpern des Blutserums vollständig ausgefällt wird. Das alkoholische Filtrat bleibt nur dann wirksam, wenn die zur Fällung verwendete Alkoholmenge zur Coagulation des Eiweisses nicht ausreicht. Der Alkohol besitzt aber auch nach kurzer Einwirkung gegenüber dem Typhus-Agglutinin eine zerstörende Kraft, welche mit seiner denaturirenden Eigenschaft den Eiweisskörpern gegenüber leicht in eine gewisse Paralelle gebracht werden kann. Vor einer vollständigen Vernichtung wird das Agglutinin wahrscheinlich dadurch geschützt, dass die Coagula vom Alkohol nicht völlig durchdrungen werden. Durch Trocknen des alkoholischen Niederschlages über H_2SO_4 büsst derselbe indessen seine Activität vollständig ein.

Die letztere auch von Widal und Sicard gefundene Thatsache hat dieselben zu der Anschauung bestimmt, dass das Typhus-Agglutinin von ausfallenden Eiweisskörpern nicht bloss mechanisch nach Art der Diastasen mitgerissen werde. Auch ich bin auf Grund anderer später zu erwähnender Thatsachen zu diesem Schlusse gelangt, ohne jedoch zugeben zu können, dass die genannten Autoren durch ihre Versuchsführung zu dieser Folgerung berechtigt waren. Denn indem dieselben annehmen, dass es sich um eine directe Fixation des Agglutinins an die Eiweisskörper handle, mussten sie consequenter Weise das Verschwinden desselben durch Alkoholfällung ebenfalls einer Zerstörung durch diesen zuschreiben. Wie aber soll man unterscheiden, ob eine nur mechanisch mitgerissene oder eine an den Niederschlag organisch gebundene Substanz vernichtet worden ist?

Wird das durch Alkohol gewonnene Präcipitat genügend rasch von demselben befreit, so behält dasselbe durch lange Zeit seine Activität.

V. Versuch. 50 ccm Serum werden in das dreifache Volumen absoluten Alkohols eingeträufelt. Der entstandene Niederschlag wird sofort durch Absaugen vom Alkohol möglichst befreit, sodann mit Aether nachgewaschen und getrocknet. Hierauf wird er im evacuirten Exsicator über Schwefel-

säure bis zur Gewichtsconstanz belassen. Durch Zerstossen des so erhaltenen Niederschlages gewinnt man ein feines gelbliches Pulver, das in physiologischer NaCl-Lösung bis auf einzelne Partikelchen löslich ist. 0·1 ^{grm} des Pulvers geben mit 1440 ^{ccm} Wasser digerirt noch deutliche Agglutination, demnach besitzt das Pulver eine Werthigkeit von 14 400 Aggl.-E. Eine abermalige Prüfung nach 3 und nach 6 Monaten lässt keine Abnahme der Wirksamkeit erkennen.

b) Fällungsversuche mit verschiedenen Salzen.

1. Mit Magnesiumsulfat.

I. Versuch. 5 ^{ccm} Serum werden mit $MgSO_4$ in Substanz im Ueberschuss versetzt und durch 48 Stunden bei Zimmertemperatur unter öfterem Umrühren belassen. Hierauf wird der Niederschlag abfiltrirt und mit 5 ^{ccm} gesättigter $MgSO_4$-Lösung nachgewaschen. Das klare Filtrat agglutinirt nur in ganz geringem Grade. Bei einer Verdünnung von 1:10 ist die Reaction bereits völlig negativ. Der Niederschlag, in 25 ^{ccm} Wasser gelöst, enthält 1600 Aggl.-E.

II. Versuch. 5 ^{ccm} Serum mit $MgSO_4$ in Substanz durch 24 Stunden bei 37° stehen gelassen. Nach dieser Zeit ist das klare Filtrat bis auf Immobilisirung der Bakterien wirkungslos. Der in 10 ^{ccm} physiol. NaCl-Lösung aufgenommene Niederschlag giebt 1800 Aggl.-E.

Es gelingt demnach, durch $MgSO_4$ die Typhus-Agglutinine auszusalzen, wie dies auch schon Widal und Sicard gefunden haben. Dabei erleidet man jedoch stets grössere oder kleinere Verluste an wirksamer Substanz, deren Ursache nicht festgestellt werden konnte. Ein ähnliches Verhalten zeigen nach Untersuchungen von Pfeiffer und Proskauer[1] auch die Cholera-Antikörper.

Ebenso wie aus dem Blutserum konnten Widal und Sicard aus der activen Milch das Typhus-Agglutinin durch Aussalzen mit $MgSO_4$ abscheiden. Sie schliessen daraus, dass das Typhus-Agglutinin nicht nur an die Globuline des Blutserums, sondern auch an andere Eiweisskörper, wie das Caseïn fixirt sei, ohne der Möglichkeit Rechnung zu tragen, dass das Agglutinin nicht nur mit den in Frage kommenden Eiweisskörpern, sondern auch neben denselben unter dem Einfluss von $MgSO_4$ abgeschieden werden könne. Allerdings konnten sie aus sehr hochwerthigem Serum die Agglutinine durch $MgSO_4$ nicht vollständig ausfällen und zwar deshalb, weil, wie sie ganz richtig vermuthen, Spuren desselben das Filter passiren. Dass aber die Filtrate trotz wiederholter Präcipitation mit $MgSO_4$ immer noch wirksam blieben, findet seine Erklärung darin, dass die geringe Niederschlagsbildung zum Verschluss der Poren des Filters nicht ausreicht.

[1] R. Pfeiffer u. B. Proskauer, Beiträge zur Kenntniss der specifisch wirksamen Körper im Blutserum von cholera-immunen Thieren. *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XIX. S. 191.



Schickt man derartige Filtrate von nur geringer Activität nach Sättigung derselben mit $MgSO_4$ über Filter, auf denen unmittelbar vorher der ebenso gewonnene Globulinniederschlag aus normalem Serum zurückgehalten wurde, so ist die ablaufende Flüssigkeit frei von wirksamer Substanz.

III. Versuch. 5 ccm Serum von 4200 Aggl.-E. bei Zimmertemperatur durch 24 Stunden mit $MgSO_4$ in Substanz übersättigt.

Niederschlag, in 20 ccm physiol. Kochsalzlösung digerirt, enthält auf das ursprüngliche Volumen berechnet, 3800 Aggl.-E., das Filtrat 30 Aggl.-E. Letzteres abermals in der gleichen Weise mit $MgSO_4$ behandelt und durch ein Filter gesandt, auf welchem zuvor der Globulinniederschlag eines Pferdeserums von der Agglutinationsfähigkeit 0 aufgefangen wurde, ist nunmehr wirkungslos.

2. Fällung des Typhus-Agglutinins durch Ammoniumsulfat.

I. Versuch. 5 ccm Serum mit $(NH_4)_2SO_4$ in Substanz bei Zimmertemperatur im Ueberschuss versetzt und durch 24 Stunden stehen gelassen.

Filtrat zeigt nur geringe Activität, eine dreifache Verdünnung ist bereits völlig unwirksam. Niederschlag enthält 1650 Aggl.-E.

II. Versuch. 5 ccm Serum mit 5 ccm gesättigter Ammonsulfatlösung versetzt.

Das Filtrat enthält 10, der Niederschlag 1850 Aggl.-E.

III. Versuch. 5 ccm Serum mit 4 ccm gesättigter Ammonsulfatlösung versetzt.

Das Filtrat enthält 135 Aggl.-E., der Niederschlag 1860.

IV. Versuch. 5 ccm Serum mit 3 ccm concentrirter Ammonsulfatlösung versetzt.

Das Filtrat enthält 400, der Niederschlag 1470 Aggl.-E.

Diese Experimente lehren, dass das Typhus-Agglutinin durch Ammonsulfat nicht nur bei vollständiger Sättigung, sondern auch in halb gesättigter Lösung quantitativ ausgefällt wird. Bei geringerer Concentration bleibt auch das Filtrat in rascher Progression wirksam. Die halb gesättigte Ammonsulfatlösung ist in ihrem Verhalten der ganz gesättigten $MgSO_4$-Lösung durchaus analog. Es besteht also in dieser Beziehung eine vollständige Parallele zwischen dem Typhyus-Agglutinin einerseits und den Globulinen andererseits, die aus ihren Lösungen ebenfalls noch durch halb gesättigtes Ammonsulfat vollständig aussalzbar sind.

3. Verhalten des Typhus-Agglutinins gegen Chlornatrium.

5 ccm Serum mit NaCl in Substanz übersättigt und durch 24 Stunden bei 37° stehen gelassen. Es entsteht ein sehr geringer Niederschlag, der mit bei 37° gesättigter Kochsalzlösung bei derselben Temperatur nachgewaschen und sodann durch Wasserzusatz gelöst wird. Sein Agglutinationswerth beträgt 250, der des ursprünglichen Filtrates 2000 Einheiten.



4. Verhalten des Typhus-Agglutinins gegen Fällung mit Natriumsulfat.

I. Versuch. In 5 ccm Serum werden bei Zimmertemperatur Krystalle von Na_2SO_4 im Ueberschuss eingetragen. Nach 24 Stunden hat sich ein mässig reichlicher Niederschlag gebildet, der mit conc. Na_2SO_4 nachgewaschen und sodann auf seine Werthigkeit geprüft wird. Dieselbe beträgt 300, die des Filtrates 1800 Aggl.-E.

II. Versuch. Es wird genau so wie im I. Versuch verfahren, nur werden alle Operationen bei Brüttemperatur (37°) vorgenommen.

Der Niederschlag ist diesmal viel reichlicher und hat fast das gesammte Agglutinin zurückgehalten.

Niederschlag 2050, Filtrat 25 Aggl.-E.

5. Verhalten des Typhus-Agglutinins gegen Fällung mit Natrium nitricum.

5 ccm Serum mit $NaNO_3$ in Substanz bei 37° durch 24 Stunden stehen gelassen. Der Niederschlag bei derselben Temperatur mit conc. $NaNO_3$ gewaschen und in 15 ccm Wasser gelöst, giebt 1100, das Filtrat und Waschwasser 1000 Aggl.-E.

6. Verhalten des Typhus-Agglutinins gegen Fällung mit Natrium aceticum.

5 ccm Serum werden bei 37° mit essigsaurem Natrium in Substanz im Ueberschuss versetzt und 24 Stunden stehen gelassen. Der ziemlich reichliche Niederschlag wird abfiltrirt und mit conc. Lösung von Natriumacetat in der Wärme nachgewaschen. In Wasser gelöst beträgt sein Agglutinationswerth 600, der des Filtratet zusammen mit dem Waschwasser 700 Einheiten. Es hat demnach ein erheblicher Verlust an wirksamer Substanz stattgefunden.

7) Verhalten des Typhus-Agglutinins gegen Kalium aceticum.

5 ccm des Serums werden mit Kaliumacetat in Substanz bei 37° durch 24 Stunden im Ueberschuss versetzt und stehen gelassen.

Nach dieser Zeit misst das klare Filtrat 7 Aggl.-E. Der Niederschlag löst sich in destillirtem Wasser nicht mehr vollständig auf und hat seine Wirksamkeit bis auf 80 Einheiten verloren.

Eine concentrirte Lösung von Kalium aceticum zeigt bis zu einer Verdünnung von 1:5 typische Agglutination, welche von der specifischen nicht zu unterscheiden ist.

Von den untersuchten Salzen hat das essigsaure Kalium gegenüber dem Typhus-Agglutinin die grösste zerstörende Kraft.

8. Verhalten des Typhus-Agglutinins gegen Kaliumchlorid.

5 ccm Serum durch 24 Stunden mit KCl bei 37° im Ueberschuss versetzt.

Der geringe Niederschlag unter denselben Bedingungen wie in den vorangehenden Versuchen behandelt, enthält 50 Aggl.-E., während das Filtrat 2000 derselben messen lässt.



Die zu den geschilderten Experimenten gewählten Salze sind dieselben, deren Fällungskraft gegenüber den Globulinen aus einer Arbeit von S. Lewith[1] genauer bekannt ist. Auch die Versuchsanordnung ist mit der von Lewith insoweit vergleichbar, als die Salzsättigung ebenfalls bei einer Temperatur von 37° vorgenomen wurde. Berücksichtigt wurde nur die durch Sättigen mit gepulvertem Salz im Maximum erreichbare Wirkung, um zunächst einen Vergleich in gröberen Umrissen gewinnen zu können.

Dass die Albumine des Blutserums zu dem Agglutinin des Typhus in keiner engeren Beziehung stehen, haben schon Widal und Sicard auf Grund ihrer Versuche richtig hervorgehoben. Die folgende Tabelle enthält eine übersichtliche Zusammenstellung des Verhaltens der Globuline des Blutserums einerseits und des Typhus-Agglutinins andererseits gegenüber einer Reihe von Salzen, die oben im Einzelnen angeführt wurden.

Verwendetes Salz	Durch Sättigung mit gepulvertem Salz ist erreichbar gegenüber	
	den Eiweisskörpern	dem Typhus-Agglutinin
Natriumsulfat .	Unvollständ. Globulinausfällung	Fast vollständige Fällung des Typhus-Agglutinin
Ammonsulfat .	Vollständige Ausfällung beider Eiweisskörper	Vollständige Fällung (schon in halb gesättigter Lösung).
Natriumacetat .	Globulinausfällung bis auf Spuren	Unvollständige Fällung.
Magnesiumsulfat	Vollständige Globulinausfällung	Vollständ. Fällung bis auf Spuren.
Kaliumacetat . .	Vollständige Ausfällung der Eiweisskörper	Zerstörung des Agglutinins.
Natriumchlorid	Unvollständ. Globulinausfällung	Geringe Fällung.
Kaliumchlorid .	desgl.	desgl.
Natriumnitrat .	Nahezu vollständige Globulinausfällung	Unvollständige Fällung.

Im Grossen Ganzen ergiebt sich demnach zwischen den Globulinen und dem Typhus-Agglutinin eine gute qualitative Uebereinstimmung in ihrer Aussalzbarkeit durch die genannten Salze, wenn auch im Einzelnen grössere und kleinere quantitative Differenzen bestehen. Am auffallendsten ist der Unterschied gegenüber dem Natriumnitrat, wo einer fast vollständigen Globulinfällung eine etwa 50 procentige Agglutininfällung entgegensteht.

Wir werden also das Typhus-Agglutinin vor Allem mit den Serumglobulinen nicht identificiren können, wir werden ebenso nicht annehmen können, dass es in Gestalt einer Seitenkette dem Serumglobulin in toto

[1] S. Lewith, Zur Lehre von der Wirkung der Salze. I. Mittheilung. Das Verhalten der Eiweisskörper des Blutserums gegen Salze. *Archiv für experimentelle Pathologie u. Pharmakologie.* Bd. XXIV. S. 1.



anhänge. Wir werden aber auch seinen Globulincharakter nicht ohne Weiteres in Abrede stellen und das umsoweniger, als wir ja immer mehr zu der Ansicht geführt werden, dass der von uns als Serumglobulin bezeichnete Körper kein chemisches Einzelindividuum darstellt, sondern vielmehr eine Gruppe einander sehr nahe stehender Eiweissverbindungen zusammenfasst.

Die theilweise, ja beinahe vollständige Zerstörung, welche das Typhus-Agglutinin sowohl unter der Einwirkung des Alkohols als auch unter der gewisser Salze, wie namentlich des Kaliumacetats, unterliegt, dürfte dem Vorgange der Denaturirung sehr nahe stehen, dem die nativen Eiweisskörper unter dem Einfluss derselben Agentien ausgesetzt wird. Die diesbezüglichen Salzwirkungen sind allerdings im Detail wenig gekannt, aber gerade das Beispiel des Kaliumacetats weist auf einen solchen Zusammenhang direct hin, indem auch der betreffende Eiweissniederschlag unter dem Einfluss dieses Salzes unlöslich wird. Wenn nun unter den gleichen Verhältnissen auch das Agglutinin seine Activität verliert, wem wird das wunderbar erscheinen?

Corpora non agunt nisi fluida! Dem Unlöslichwerden entspricht gewiss auch eine Aenderung im molekularen Gefüge, wofür uns in dem Verluste der Wirksamkeit ein sichtbarer Ausdruck entstehen mag.

9. Verhalten des Typhus-Agglutinins gegenüber den Salzen der Schwermetalle.

Untersucht wurden von diesen das $CuSO_4$ und ZnCl, beide in 2proc. Lösung. In dieser Concentration bewirken sowohl das Chlorzink als auch das Kupfersulfat Agglutination der Typhusbacillen, die jedoch bald ihre Grenze erreicht. Verdünnungen von 1 : 10 sind bereits vollständig unwirksam.

a) Fällung mit $CuSO_4$.

I. Versuch. 5 ccm Serum mit 2·5 ccm 2 proc. $CuSO_4$ durch 6 Stunden stehen gelassen.

Das Filter enthält 150, der Niederschlag 800 Aggl.-E.

II. Versuch. 5 ccm Serum mit 5 ccm 2 proc. $CuSO_4$ durch 6 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen.

Das Filter enthält 250, der Niederschlag 700 Aggl.-E.

III. Versuch. 5 ccm Serum mit 10 ccm 2 proc. $CuSO_4$ durch 6 Stunden stehen gelassen.

Das Filtrat enthält 600, der Niederschlag 50 Aggl.-E.



b) **Fällung mit ZnCl.**

5 ccm Serum mit 5 ccm 2 proc. Chlorzink durch 24 Stunden stehen gelassen.

Das Filter enthält 50, der Niederschlag 1200 Aggl.-E.

Das Typhus-Agglutinin wird demnach auch durch die Salze der Schwermetalle aus seinen Lösungen gefällt und ist, wie dies namentlich die Versuche mit $CuSO_4$ zeigen, im Ueberschuss des Fällungsmittels wieder löslich. Auch die Salze der Schwermetalle haben eine zerstörende Kraft gegenüber dem Typhus-Agglutinin, indem die Summe des Werthes von Filtrat und Niederschlag nicht mehr die Höhe der ursprünglich vorhandenen 2000 Aggl.-E. erreicht.

c) **Wirkung von Säuren auf das Typhus-Agglutinin.**

1. Versuche mit Salzsäure.

Ein gleichbleibendes Quantum von Typhusserum wurde mit verschiedenen Mengen von $^1/_{10}$ normal HCl solange versetzt, bis in der letzten Probe deutlich freie Salzsäure nachweisbar war.

Die Werthbestimmung nach wenigen Minuten bis nach 24 Stunden ergab jedesmal bei Gegenwart freier Säure eine erhebliche Verminderung oder ein völliges Verschwinden der Agglutinationsfähigkeit je nach der Menge der zugesetzten Säure und der Dauer ihrer Einwirkung.

4 Eprouvetten wurden in folgender Weise beschickt, sodann zugeschmolzen und 24 Stunden bei 37° stehen gelassen.

I.	1 ccm Typhusserum	+ 4 Wasser						
II.	„ „	+ 0·5 ccm	$^1/_{10}$	normal	HCl	+ 3·5	Wasser
III.	„ „	+ 1	„	„	„	„	+ 3	„
IV.	„ „	+ 1	„	$^1/_4$	„	„	+ 3	„

Die Bestimmung ergab sodann für das Controll-Röhrchen I 350 Aggl.-E., für II 300, für III 10 und für IV 5 Aggl.-E.

Bei geringem Säureüberschuss kann durch Neutralisation mit NaOH eine theilweise Restitution des Agglutinins erzielt werden, wenn erstere bald darauf vorgenommen wird.

Wie die Salzsäure verhalten sich auch andere Mineralsäuren, z. B. Schwefel- oder Salpetersäure.

Von den organischen Säuren wurde nur die Essigsäure untersucht.

Bis zu eben noch saurer Reaction dem Serum zugesetzt, bleibt die Essigsäure ohne wesentlichen Einfluss auf die agglutinirende Kraft desselben, sie setzt letztere aber wesentlich herab oder vernichtet sie endlich völlig, wenn sie im Ueberschuss zugefügt wird.



d) Wirkung von Laugen auf das Typhus-Agglutinin.

Natron- oder Kalilauge mit activem Serum in Verbindung gebracht, hat im Allgemeinen dieselbe schädigende Wirkung auf das Typhus-Agglutinin, wie die Säuren. Um ein Weniges scheint allerdings die Empfindlichkeit diesen gegenüber geringer zu sein.

4 Röhrchen, die mit demselben Serum wie im vorangehenden Versuche beschickt, sodann zugeschmolzen und durch 24 Stunden bei 37° belassen wurden, zeigten folgende Werthe:

I.	1 ccm	Typhusserum	+ 0.5 ccm	$^1/_{10}$	NaOH	+ 3.5	Wasser	= 300 Aggl.-E.
II.	„	„	+ 1	„ „	„	+ 3	„	= 100 „
III.	„	„	+ 2	„ „	„	+ 2	„	= 0 „
IV.	„	„	+ 1	„ $^1/_4$	„	+ 3	„	= 0 „

Auch Salze von stark basischem Charakter, wie das Natriumcarbonat, setzen die Agglutinationsfähigkeit herab oder vernichten sie völlig.

e) Wirkung der Verdauungsfermente auf das Typhus-Agglutinin.

1. Verhalten gegen Pepsin.

Nachdem wir erfahren haben, dass freie Säure für sich allein im Stande ist, das Typhus-Agglutinin mehr oder weniger zu schädigen, so mussten die Versuche so ausgeführt werden, dass Proben activen Serums einerseits nur der Einwirkung von Säure allein, andererseits von Säure und Pepsin zugleich unter sonst identischen Bedingungen ausgesetzt wurden. Die gewählten Concentrationen der Säure lagen zwischen Werthen, welche so klein waren, um das Agglutinin nicht gänzlich zu zerstören, aber doch ausreichten, um eine Wirksamkeit des Pepsins zu ermöglichen. Vorversuche ergaben, dass die gesuchte Säureconcentration zwischen 0·5 und 1 ccm $^1/_{10}$ normal HCl auf 1 ccm Typhusserum von dem Werthe von 1500 Einheiten gelegen war, wobei das genannte Serum durch eine 5fache Verdünnung auf 300 Einheiten reducirt war.

Das Pepsin ebenso wie die später verwendeten Trypsin- und Papayotinpräparate waren von Merck bezogen, wurden in Substanz zugesetzt und hatten sich als gut wirksam gezeigt. Alle Versuche wurden in Eprouvetten ausgeführt, die nach ihrer Beschickung zugeschmolzen und durch 24 Stunden bei 37° belassen worden waren. Nach dieser Zeit hatten Röhrchen:

I.	1 ccm Serum	+ 4	ccm Wasser				= 320 Aggl.-E.
II.	„ „	+ 0·5	„ $^1/_{10}$ n. HCl	+ 3·5 ccm	Wasser		= 300 „
III.	„ „	+ 0·5	„ „ „	+ 3·5	„	+ Pepsin	= 300 „
IV.	„ „	+ 0·7	„ „ „	+ 3·3	„		= 250 „
V.	„ „	+ 0·7	„ „ „	+ 3·3	„	+ „	= 300 „
VI.	„ „	+ 0·8	„ „ „	+ 3·2	„		= 150 „
VII.	„ „	+ 0·8	„ „ „	+ 3·2	„	+ „	= 300 „
VIII.	„ „	+ 0·9	„ „ „	+ 3·1	„		= 25 „
IX.	„ „	+ 0·9	„ „ „	+ 3·1	„	+ „	= 251 „

Aus diesen Experimenten geht demnach die Thatsache hervor, dass das Pepsin nicht nur ausser Stande ist, das Typhus-Agglutinin anzugreifen, sondern sogar befähigt erscheint, dasselbe bis zu einem gewissen Grade vor der zerstörenden Einwirkung der Salzsäure zu bewahren.

Der letztere Umstand ist möglicher Weise darauf zurückzuführen, dass das Pepsin einen Theil der Säure für sich in Anspruch nimmt. Der Probe III wurde eine, V zwei, VII drei und IX vier Messerspitzen Pepsin zugesetzt. V, VII und IX waren nach Vollendung des Versuches im Stande, in weiteren 18 Stunden eine Fibrinflocke aufzulösen, in III wurde nur eine starke Auflockerung und ein theilweiser Zerfall derselben beobachtet.

2. Verhalten gegen Trypsin.

Die Versuchsanordnung war dieselbe wie bei der Prüfung gegen Pepsin. Der zur Verdauung nothwendige Alkalitätsgrad des Serums wurde durch Hinzufügen entsprechender Mengen von $^1/_{10}$ normal NaOH oder von Na_2CO_3 erzielt und mittels eingetragener Fibrinflocken controllirt.

	Serum		NaOH		Wasser		Trypsin	Aggl.-E.
I.	1 ccm Serum				+ 4 ccm Wasser			= 300 Aggl.-E.
II.	1 „ „	+ 1 „	$^1/_{10}$ n. NaOH		+ 3 ccm Wasser			= 100 „
III.	1 „ „	+ 1 „	„ „		+ 3 „ „		+ Trypsin	= 280 „
IV.	1 „ „	+ 2 „	„ „		+ 2 „ „			= 0 „
V.	1 „ „	+ 2 „	„ „		+ 2 „ „		+ „	= 180 „

Aehnlich wie das Pepsin vermag also auch das Trypsin das Agglutinin gegen die Zerstörung durch Natronlauge zu schützen. Das Agglutinin zu verdauen ist es jedoch nicht im Stande, auch wenn statt der NaOH eine 0·4 bis 1 proc. Na_2CO_3 Lösung verwendet wird.

3. Verhalten gegen Papayotin.

Bezüglich des Papayotin gelten in allen Details die hinsichtlich des Trypsin gemachten Angaben. Trotzdem auf Grund der angeführten Experimente die Behauptung gerechtfertigt ist, dass das Typhus Agglutinin der Verdauung weder durch thierische Fermente, wie Pepsin und Trypsin, noch der durch pflanzliche, wie des Papayotin, unterliegt, konnte dennoch eine Trennung des Agglutinins von den übrigen Eiweisskörpern durch nachträgliche Dialyse der Verdauungsproducte nicht durchgeführt werden.

Es stellte sich nämlich heraus, dass auch das coagulirbare Eiweiss des Blutserums nur äusserst schwer vollständig verdaulich ist, dass aber innerhalb der anwendbaren Aciditäts- bezw. Alkalinitätsgrenzen stets beträchtliche Mengen noch coagulirbaren Eiweisses erübrigten, auch wenn ein grösserer Theil desselben verdaut wordenwar, d. h. seine Coagulationsfähigkeit verloren hatte.

Das gleiche Resultat hatten Controllversuche, die an normalen Pferde-Blutserum angestellt wurden. Diese Ergebnisse stehen in Uebereinstimmung mit den Angaben anderer Autoren über die Schwerverdaulichkeit der Eiweisskörper des Blutserums, die sogar zur Annahme einer antienzymischen Kraft des letzteren geführt hat. So fand Fermi[1], dass frisches normales Blutserum im Stande sei, Enzyme (Trypsin) unwirksam zu machen.

Kann nun die Thatsache, dass das Thyphus-Agglutinin von den Verdauungsfermenten nicht angegriffen wird, von den genannten Verhältnissen abgesehen, als absoluter Beweis gegen die Eiweissnatur desselben angesehen werden? Wir kennen auch andere Proteïnsubstanzen, wie das Chondrin, Spongin, Mucin, Fibroin, die Nucleïne, welche der Verdauung nicht unterliegen und können deshalb einen so weitgehenden Schluss auf Grund dieses Umstandes nicht ziehen.

Auch die Blutkörperchen agglutinirenden Eiweisse zeigen nach Untersuchungen von Elfstrand[2] eine ähnlich grosse Empfindlichkeit gegen Säuren und Alkali, die eine sichere Entscheidung bezüglich ihrer Digestionsähigkeit unmöglich macht.

f) Wirkung von Bakterien auf das Typhus-Agglutinin.

Schon durch Beobachtungen französischer Autoren, wie durch Widal und Sicard, wissen wir, dass das Typhus-Agglutinin selbst durch reichliches Bakterienwachsthum und lang andauernde Fäulnissprocesse in seiner Wirksamkeit nicht beeinträchtigt wird. Mit Rücksicht auf die Fähigkeit mancher Bakterien kräftige proteolytische Enzyme zu produciren, wurde eine neuerliche Versuchsreihe in folgender Weise ausgeführt. Typhus-Serum von bekanntem Agglutiningehalt wurde mit Bouillon verdünnt, in gleicher Menge in Eprouvetten gebracht, mit verschiedenen Bakterien geimpft, sodann die Röhrchen, um eine ungleichmässige Verdunstung zu verhüten, abgeschmolzen und nun durch 14 Tage im Brutofen gehalten. Ueberall war reichliches Wachsthum erfolgt. Hatte sich ein stärkerer Bodensatz oder ein Oberflächenhäutchen gebildet, so wurde so lange geschüttelt, bis eine ziemlich gleichmässige Trübung vorhanden war und dann der Agglutinationswerth bestimmt. Die Resultate dieses Versuches enthält folgende Tabelle.

[1] Fermi, Ueber die antienzymische Wirkung des Blutserums. *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XXII. S. 1.

[2] Elfstrand, Ueber Blutkörperchen agglutinirende Eiweisse. *Görbersdorfer Veröffentlichungen.* 1898. S. 1.



Zusammensetzung der Culturflüssigkeit	Geimpft mit	Agglutininwerth vor dem Versuch	Agglutininwerth nach dem Versuch
1 ccm Serum + 5 ccm Bouillon	ø	1800	1850
„	Typhus	1780	1760
„	Cholera	1790	1820
„	Milzbrand	1810	1800
„	Staphylococcus aureus	1820	1790
„	Pyocyaneus	1795	1800
„	Coli	1805	1815
„	Diphtherie	1785	1785
„	Danubicus	1810	1800
„	Fäulnissbakterien	1820	1825
„	Mäusetyphus	1790	1810

Die Agglutinationswerthe sind mit Rücksicht auf die gesetzte Verdünnung berechnet. Sie haben durch das Wachsthum der verschiedenen Bakterienarten keine wesentliche Veränderung erlitten, indem die Abweichungen am Ende des Versuches sich innerhalb der Fehlergrenzen der Methode bewegen.

g) Verhalten des Typhus-Agglutinins gegen die Dialyse.

Durch eine Reihe französischer Autoren (Widal-Achard et Bensaude) wurde gefunden, dass das Typhus-Agglutinin im Allgemeinen sich als eine nicht dialysirbare Substanz erweist. Es wird aber auch wenigstens theilweise beim Filtriren durch eine Chamberland-Kerze zurückgehalten. Mit diesen Angaben stehen auch meine Befunde in vollständiger Uebereinstimmung. Eine selbst durch Monate fortgesetzte Dialyse in Pergamentschläuchen zuerst gegen strömendes, dann gegen destillirtes Wasser hatte bei Berücksichtigung der eingetretenen Verdünnung einen Verlust von nicht mehr als 10 bis 15 Procent zur Folge. Es verhält sich demnach das Typhus-Agglutinin im Allgemeinen so wie andere colloide Substanzen. Der Dialyse wurde nicht nur das Blutserum als solches, sondern auch die durch Fällung mit Magnesium- und Ammonsulfat erhaltenen Niederschläge unterworfen. Auch im letzteren Falle hielt sich der Verlust an wirksamer Substanz in den genannten Grenzen. Die Dialyse wurde stets bis zur vollständigen Salzfreiheit fortgesetzt. Trotzdem blieb der grösste Theil der Globuline und mit ihnen auch das Agglutinin in Lösung. Nur eine ganz geringe Niederschlagsmenge, konnte abfiltrirt werden, die nach Waschung mit destillirtem Wasser und Aufnahme in physiologischer Kochsalzlösung immer eine, wenn auch nur ganz geringe Activität besass.

Ob der Umstand, dass die Globuline noch bei vollständiger Salzfreiheit in Lösung blieben, mit den specifischen Eigenschaften des Typhusserums in einem causalen Zusammenhang stehe, konnte nicht entschieden werden. Aus dem Dialysat konnte mittels Magnesium oder Ammonsulfat das gesammte Agglutinin stets wieder ausgefällt werden. Gegen die Einwirkung von Alkohol, Säuren und Basen war das von den Albuminen durch Magnesiumsulfat befreite und dialysirte Agglutinin etwas empfindlicher. Gegen die Verdauungsenzyme verhielt es sich in der gleichen Weise. . Durch Erhitzen des Dialysates auf 80° ging seine Wirksamkeit verloren, ohne dass dabei eine Coagulation zu Stande gekommen wäre.

Nur durch sehr vorsichtiges Ansäuern mit verdünnter Essigsäure konnte unter Zusatz von Kochsalz bei 76° Coagulation erzielt werden. Durch Einengen des Dialysates im Vacuum bei einer 40° nicht übersteigenden Temperatur konnte eine opalescirende Flüssigkeit von etwas höherem Agglutiningehalte gewonnen werden, als das ursprüngliche Serum. In dieser Flüssigkeit konnten Kalkniederschläge erzeugt werden, ohne dass diese die wirksame Substanz mitgerissen hätten, z. B. 5 ccm Dialysat + 1 ccm $CaCl_2$ 10 Proc. + 2 ccm N_2CO_3 (20 Proc.) + 2 ccm Na_2HPO_4 (10 Proc.). Der Kalkniederschlag gewaschen giebt keine Agglutination, das klare Filtrat ist mit Berücksichtigung der Verdünnung ebenso wirksam als vorher und misst 2500 Aggl.-E. Dasselbe negative Resultat hatten auch andere Versuche durch Erzeugung von Niederschlägen das Agglutinin mechanisch mitzureissen, bei welchen Bleizucker und Kalialaun verwendet werden. Insbesondere lassen sich durch Kalialaun sehr dichte Eiweissniederschläge gewinnen, die trotzdem kein Agglutinin fällen. Es dürfen dabei nur geringe Mengen von Kalialaun etwa 0·1 bis 0·2 grm in Substanz auf 10 ccm Serum zugesetzt werden, da sonst der gebildete Niederschlag wieder in Lösung geht.

Die Thatsache, dass das Typhus-Agglutinin gar nicht oder nur in Spuren dialysirt, steht in guter Uebereinstimmung mit dem Umstande, dass auch nur solche Gewebsflüssigkeiten Agglutinin enthalten, die gleichzeitig eiweisshaltig sind. Einzelne gegentheilige Befunde sprechen nicht ohne Weiteres gegen die Colloid-Natur des Typhus-Agglutinin. Wenn z. B. Widal und Sicard im Urin eines typhösen Agglutinin nachweisen konnten, ohne dass Eiweiss auch nur in Spuren vorhanden war, so ist dabei auf folgende Verhältnisse zu achten.

Verdünnt man ein minderwerthiges Serum mit steigenden Wassermengen, so wird bald die Grenze erreicht sein, über die hinaus nur noch die Biuretprobe, nicht aber die Agglutininprüfung positiv ausfällt. Dagegen lässt sich mit hochwerthigem Serum leicht das Gegentheil zeigen. Hier werden Typhusbacillen noch in solchen Verdünnungen specifisch beein-



flusst, bei denen die feinsten Eiweissproben versagen. Man wird deshalb bei Erhebung solcher Befunde stets die Werthigkeit des betreffenden Serums mit berücksichtigen müssen. Ist aber in einem Eiweiss enthaltenden Harn der Agglutininbefund negativ, so wird ausserdem noch darauf zu achten sein, ob es sich im Wesentlichen um eine Albuminurie oder um eine Globulinurie handelt. Denn zu den Albuminen steht das Typhus-Agglutinin in keinerlei Beziehung, während dieselbe zu den Globulinen jedenfalls eine sehr enge ist.

II. Untersuchungen über die agglutinirbare Substanz der Typhusbacillen.

Nachdem es in den angeführten Versuchen nicht gelungen war, das Typhus-Agglutinin von den Globulinen des Blutserums zu trennen, versuchte ich noch auf folgendem Wege zu einem Resultate zu gelangen.

Vorausgesetzt, dass die agglutinirbare Substanz, wie Nicolle[1] nachgewiesen zu haben glaubte, in absolutem Alkohol und in Aether löslich sei, musste ihre Trennung von allen übrigen Eiweisskörpern leicht möglich sein. Zeigten die durch Hinzufügung des entsprechenden Serums gewonnenen specifischen Niederschläge, die durch Waschen mit destillirtem Wasser ebenfalls genügend gereinigt werden konnten, dann noch Eiweiss bezw. Globulincharakter, so hätte derselbe nur auf das Agglutinin bezogen werden können. Denn die zweite in absolutem Alkohol lösliche Componente müsste als vollständig frei von Eiweiss angesehen werden.

Leider aber hat sich die dieser Ueberlegung zu Grunde liegende Angabe Nicolle's bei sorgfältiger Nachuntersuchung als nicht stichhaltig erwiesen.

Eine 70 Tage alte Typhus-Bouilloncultur, die bei 37° im Brutofen belassen war und ein sehr reichliches Wachsthum aufgewiesen hatte, wurde mit der 10 fachen Menge absoluten Alkohols gefällt. Der Niederschlag wurde wiederholt zuerst mit absolutem Alkohol, dann mit wasserfreiem Aether übergossen, nach je 24 Stunden decantirt und die so erhaltenen Auszüge mit dem ersten Filtrate vereinigt. Die dadurch gewonnene alkohol-ätherische Lösung wurde im Vacuum bei 30° zur Trockene eingedampft und der Rückstand in leicht alkalische Bouillon aufgenommen. Die Lösung wurde wieder mit dem 10fachen Volumen absoluten Alkohols behandelt, im Vacuum bei 30° abermals getrocknet, dann in derselben Bouillon gelöst, pukalisirt und durch 48 Stunden im Wärmeschrank auf ihre Keimfreiheit geprüft. Proben derselben wurden hierauf im Ver-

[1] Ch. Nicolle, a. a. O.



hältniss von 1:10, 5:10 und 10:10 mit einem Typhusserum von 2000 Agglutinineinheiten zusammengebracht.

In keinem der Probegläschen war nach 24stündigem Aufenthalte im Brutofen ein Niederschlag ausgefallen.

Dagegen hatte sowohl die ursprüngliche Culturflüssigkeit in typischer Weise fast augenblicklich gegen das homologe Serum reagirt, als auch das direct durch ein Porcellanfilter gewonnene Filtrat in demselben Verhältniss wie oben mit Typhusserum versetzt, jedesmal nach 24 Stunden deutlich specifische Niederschläge gebildet.

Es war also bei dieser Versuchsanordnung die agglutinirbare Substanz nicht in den alkohol-ätherischen Auszug übergegangen.

Das Experiment wurde in folgender Form noch 2 Mal wiederholt und vervollständigt.

Von einer 42 und der schon oben erwähnten 70tägigen Typhus-Bouilloncultur wurden je eine Probe direct und eine zweite nach vorausgegangener 2stündiger Erwärmung im Wasserbade auf 60° durch ein Pukalfilter geschickt.

Als nach 24stündigem Aufenthalte der betreffenden Filtrate in der Brutkammer weder Keimentwickelung noch irgend eine Niederschlagsbildung aufgetreten war, erhielt ich in allen Versuchen bei Hinzufügung von Typhusserum ein Verhältniss von 2·5:5 nach 24 Stunden die charakteristischen Präcipitate.

Nun wurden je 50 ccm jedes der Filtrate in die 20fache Menge absoluten Alkohols eingeträufelt. Die Niederschläge wurden sofort abfiltrirt, in physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen, durch Eindampfen im Vacuum bei 30° bis zur Trockene gänzlich von Alkohol befreit, der Rückstand abermals in dem ursprünglichen Volumen physiologischer NaCl-Lösung gelöst, pukalisirt und in der üblichen Weise auf Keimfreiheit und eventuelle spontane Niederschlagsbildung geprüft. Hierauf wurden nur die völlig klar gebliebenen je 2 ccm enthaltenden Eprouvetten mit der gleichen Menge von ebenfalls so geprüften Typhusserums versetzt. Nach 24 Stunden waren in sämmtlichen Gläschen die charakteristischen Flocken aufgetreten, die sich auch unter dem Mikroskop in der noch zu beschreibenden typischen Form präsentirten. Doch war die specifische Niederschlagsbildung immerhin bei Weitem weniger intensiv in Erscheinung getreten, als in den direct aus der ursprünglichen Cultur durch Filtration keimfrei gemachten Flüssigkeiten. Controllproben mit normalem und mit Streptokokkenserum beschickt, blieben völlig unverändert.

Genau wie die alkoholischen Niederschläge wurden die alkoholischen Filtrate weiter verarbeitet. Bei 30° im Vacuum zur Trockene eingedampft, der Rückstand in 50 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen,



pukalisirt und zu je 2 ccm in Proberöhrchen durch 24 Stunden bei 37° stehen gelassen. Die völlig klar gebliebenen Röhrchen mit ebenso geprüfter Typhusbouillon in der gleichen Menge versetzt. Nach 24 Stunden war nirgends auch nur eine Spur von Präcipitation aufgetreten. In einzelnen Röhrchen hatten sich feine glitzernde Krystalle ausgeschieden, die sich bei mikrochemischer Prüfung als aus Cholestearintafeln bestehend erwiesen.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die agglutinirbare Substanz in vollkommen wasserfreiem Alkohol und Aether nicht löslich ist. Das von dem meinen abweichende Resultat Nicolle's lässt sich wohl aus aus seiner in diesem Punkte nicht ausreichenden Versuchstechnik erklären.

Nicolle verfuhr auf folgende Weise. Filtration der Bakterien-Bouilloncultur durch gehärtete Filter und Trocknen der Filter bei 37°. Sodann wurden dieselben zerschnitten und zum Theil in Alkohol, zum Theil in Aether macerirt. Hierauf wurde decantirt und die Macerationsflüssigkeit, um sie von festen Bestandtheilen zu befreien, durch 5 Stunden centrifugirt. Die oberflächlichen Flüssigkeitsschichten wurden abgeschöpft und bei 20° abgedampft. Der in leicht alkoholischer Bouillon gelöste nochmals filtrirte Rückstand wurde im Verhältniss von 1:10 mit dem homologen Serum versetzt durch 48 Stunden bei niedriger Temperatur stehen gelassen. „leur non stérilité empêchait de les mettre à l'étuve". Nach dieser Zeit waren unter dem Mikroskope Häufchen bemerkbar, die mit den aus einfach filtrirten Culturen gewonnenen identisch waren und auch den aus agglutinirten „Mikroorganismen bestehenden" ganz analog erschienen.

Aus dieser Schilderung Nicolle's ist ohne Weiteres ersichtlich, dass die von ihm erhaltenen Ergebnisse nicht einwandfrei gewonnen wurden.

Er wiederholt aber auch an dieser Stelle die von ihm schon früher aufgestellte Behauptung, dass mikroskopisch die agglutinirten Mikroorganismen und die specifischen Niederschläge dasselbe gegenseitig nicht abgrenzbare Bild geben.

Nicolle[1] schildert die specifischen Niederschläge und sagt von ihnen: „Ces amas sont absolument semblables à des amas microbiens; il serait impossible, si l'on n'était prévenu, de les en distinguer. Ils sont brillants, irréguliers, comme composés de particules separées, vaguement arrondies ou ovalaires, d'aspect granuleux, mais soudées et comme fondues entre elles. On jurerait qu'il s'agit de microbes accolés u. s. w.".

Auf Grund meiner Beobachtungen kann ich dem nicht völlig beipflichten. Die mikroskopischen Bilder sind wohl in ihrer äusseren Form

[1] A. a. O. S. 166.



einander sehr ähnlich, in ihrer Structur zeigen jedoch agglomerirte Mikroorganismen und specifische Niederschläge hinlängliche Unterschiede, um sie von einander differenciren zu können. Allerdings muss man die Vorsicht gebrauchen, die letzteren nur in solchen Medien zum Vergleiche heranzuziehen, in denen sie nach vorausgegangener Passage durch bakteriendichte Filter entstanden sind. Denn sonst werden die oft zahlreich auch in sterilen Flüssigkeiten vorhandenen todten Keime sowie andere Partikelchen von den specifischen Niederschlägen zusammengerafft, wodurch Täuschungen entstehen können.

Betrachtet man agglutinirte Bakterien unter dem Mikroskope, so sieht man im Gesichtsfelde grössere und kleinere, unregelmässig aber ziemlich scharf begrenzte Häufchen, innerhalb welcher die oft ganz dicht an- und nebeneinander gelagerten Keime je nach ihrer Art als Stäbchen oder Kokken kenntlich bleiben. Immer zeichnen sich die Haufen durch den Gehalt an stärker lichtbrechenden Elementen aus.

Hingegen bestehen die specifischen Niederschläge aus feinsten, sehr schwach lichtbrechenden Granulis, deren Structur auch dort, wo grössere wolkige Präcipitationen erscheinen, ein vollständig amorphes Aussehen bietet.

Gerade an den kleinsten Häufchen ist der Unterschied am prägnantesten. In dem einen Falle aus wenigen, ganz scharf als solchen kenntlichen Bakterien zusammengesetzt, bilden sie in dem anderen feinste, kaum sichtbare, fast homogene Flöckchen.

Endlich fordert auch die Behauptung Nicolle's, dass die Entstehung der Agglutinine von der Aufnahme der agglutinirbaren Substanz in den Thierkörper abhängig sei, so sehr ich auch seine diesbezügliche Vorstellung theile, die Kritik heraus.

Versuche, welche diese Anschauung beweisen sollten, müssten die beiden folgenden Cautelen erfüllen. Die agglutinirbare Substanz müsste für sich allein dem Thierkörper einverleibt werden und die Höhe der Activität des Serums wäre vor Beginn, sowie nach Abschluss eines jeden einzelnen Versuches zu messen und die Differenz beider Werthe zu bestimmen.

Der ersten Bedingung glaubte Nicolle offenbar durch die vorausgegangene Erwärmung der zur Injection verwendeten keimfrei gemachten Culturen auf 115° zu genügen, indem er stillschweigend voraussetzt, dass dadurch alle übrigen in Betracht kommenden Substanzen ausgeschaltet würden.

Obwohl nun auch das nicht ohne Weiteres angenommen werden darf, so würden die von Nicolle erhaltenen Resultate für seine Vorstellung noch immer nicht als zwingende Beweise gelten können. Denn die von



Nicolle auf diese Weise erzielten Serumwerthe betrugen in einem Versuche bei Coli etwa 25 und in 2 Versuchen mit Typhus nicht einmal sichere 10 Agglutinineinheiten, Zahlen, deren Grösse auch von normalem Kaninchenserum gegenüber Coli und Typhus gar nicht selten erreicht wird.

Von einer Bestimmung der Wirksamkeit des Serums vor Beginn der angezogenen Experimente, die gerade bei so kleinen, den normalen nahestehenden Endwerthen unerlässlich ist, berichtet Nicolle nichts.

Die unter allen Umständen sehr geringe Grösse der Activität, die Nicolle durch Injection der erwärmten Culturfiltrate erhielt, steht in einem auffallenden Gegensatze zu der bedeutenden Potenz des Serums, die er in derselben oder kürzeren Frist durch Injection derselben zu verzeichnen hatte, wenn die Erwärmung unterblieben war.

Da ich nun überdies nach Erwärmung keimfreier Typhus-Bouillonfiltrate, die, ohne dass eine solche vorausgegangen wäre, stets typische specifische Niederschläge bildeten, diese ganz regelmässig gar nicht oder nur sehr zweifelhaft auftreten sah, wenn die Erhitzung in kochendem Wasser auch nur 20 bis 35 Minuten gedauert hatte, so scheint mir die bezüglich des Typhus übrigens auch schon von Nicolle wesentlich eingeschränkte Angabe über die hohe Widerstandsfähigkeit der agglutinirbaren Substanz gegenüber der Einwirkung hoher Temperaturen eher als noch zu weit gegriffen.

Die folgenden unter den oben erwähnten Vorsichtsmaassregeln angestellten Thierversuche beweisen, dass der die Bildung des Typhusagglutinins im Thierkörper provocirende und in der Bouilloncultur gelöste Körper in absolutem Alkohol nicht nur unlöslich ist, sondern durch die Einwirkung desselben eine weitgehende Schädigung erfährt. Für die Identität dieses Körpers mit der agglutinirbaren Substanz kann allerdings ein zwingender Beweis nicht geführt werden.

Zu sämmtlichen nachfolgenden Experimenten wurde eine sterile keimfreie Typhus-Bouilloncultur benutzt, die durch 4 Monate bei 37° stehen gelassen und sodann durch ein Thonfilter geschickt worden war.

I. Versuch. Kaninchen von 1400 grm Gewicht. Entnahme von Blut aus der Ohrvene. Das gewonnene Serum enthält 0 Aggl.-E. Selbst das unverdünnte Serum ist nicht im Stande, in einer 24 stündigen Bouilloncultur von Typhusbacillen Unbeweglichkeit und Häufchenbildung derselben hervorzurufen.

Das Thier erhält nun täglich durch 15 Tage hindurch je 10 ccm der keimfreien Typhus-Bouilloncultur.

Schon am 6. Tage beträgt der Agglutinationswerth des wie früher gewonnenen Serums 200 Aggl.-E. Am 12. Tage ist er auf 1000 und am 15. Tage nach Injection von zusammen 150 ccm der genannten Bouilloncultur



auf 1700 gestiegen. Hier wurde der Versuch abgebrochen, nachdem sich die zur Injection verwendete Flüssigkeit als genügend wirksam erwiesen hatte.

II. Versuch. 200 ccm derselben Bouilloncultur wurden keimfrei filtrirt und mit der 10fachen Menge absoluten Alkohols gefällt.

Der Niederschlag wird durch 5 Minuten absetzen gelassen und hierauf rasch mittels eines Faltenfilters von dem Filtrat, das aufbewahrt wird, getrennt. Der mit absolutem Alkohol nachgewaschene Rückstand wird in 80 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen.

Ein Kaninchen von 1345 grm erhält nun ebenfalls durch 15 Tage hindurch jedesmal 5 ccm dieser Lösung subcutan injicirt. Während das vor Beginn der Injectionen wie in dem früheren und in allen folgenden Experimenten aus der Ohrvene aufgefangene Blut einen Werth von 0 Aggl.-E. aufwies, den es auch noch am 6. Tage nach Beginn der Injectionen zeigte, war dieser am 11. Tage 80, am 12. 100 und am 15. Tage gleich 200 Aggl.-E.

III. Versuch. 200 ccm der Typhus-Bouilloncultur werden genau in der gleichen Weise wie im vorangehenden Versuch mit dem 10fachen Volumen absoluten Alkohols behandelt, das klare Filtrat aufbewahrt, der Rückstand nachgewaschen und noch am Filter in 30 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen.

Ein 1200 grm schweres Kaninchen, dessen Blutserum auch unverdünnt Typhusbakterien nicht zu beeinflussen vermag, erhält 10 Tage hindurch je 2 ccm dieser Lösung. Am 10. Tage wurde das Blut abermals auf seine Activität geprüft und zeigte diesmal bei einer 70fachen Verdünnung noch charakteristische Wirkung. Am folgenden Tage wurde das Thier todt aufgefunden. Aus dem Herzen wurden einige Cubikcentimeter flüssigen Blutes gewonnen, desgleichen seröse Flüssigkeit aus der Pleura und Peritonealhöhle. Der Werth der beiden letzteren Flüssigkeiten betrug 60, der des Blutes 80 Aggl.-E.

IV. Versuch. Eine Lösung des alkoholischen Niederschlages aus 300 ccm Typhus-Bouilloncultur, die ebenso wie in den Versuchen II und III bereitet wurde, wird zu 10 ccm durch 14 Tage hindurch einem Kaninchen von 1600 grm Gewicht subcutan injicirt. Auch bei diesem Kaninchen war der ursprüngliche Serumwerth gleich Null. Am 8. Tage nach Beginn der Injectionen betrug er 20, am 12. Tage 350, auf welcher Höhe er auch am 19. Tage, wo der Versuch abgebrochen wurde, gefunden ward.

V. Versuch. Die in den Versuchen II, III und IV zurückgebliebenen alkoholischen Filtrate enthalten trotz der Fällung mit dem 10fachen Volumen Alkohol immer noch beträchtliche Spuren von Eiweiss. Deshalb wurden diese Filtrate miteinander vereinigt im Vacuum bei einer 37° nicht übersteigenden Temperatur bis zur Syrupconsistenz eingedampft und hierauf abermals in 1500 ccm absoluten Alkohols eingeträufelt. Es entsteht neuerdings ein ziemlich reichlicher Niederschlag, der auf einem Filter von der klar ablaufenden alkoholischen Lösung abgetrennt wird. Die letztere wird nochmals unter den gleichen Bedingungen im Vacuum eingeengt, mit viel Alkohol gefällt und die so erhaltene sehr geringe Fällung abfiltrirt. Die beiden so gewonnenen Niederschläge lösen sich leicht in physiologischer Kochsalzlösung. Mit einander vermischt geben sie 300 ccm einer klaren hell-

gelben Flüssigkeit, die nun zu 10 bis 20 ccm durch 15 Tage einem Kaninchen von 1100 grm subcutan beigebracht wird. Der Serumwerth dieses Thieres, der vor Beginn der Einspritzungen gleich Null gewesen war, zeigte während der ganzen Dauer des Versuches trotz wiederholter Prüfung am 8., 10. und 13. Tage keine Aenderung. Am 16. Tage wurde das Thier todt aufgefunden und auch jetzt war sowohl das Herzblut, als auch die pleurale und peritoneale Flüssigkeit vollständig frei von Agglutinin.

VI. Versuch. Das letzte im V. Versuch übrig gebliebene alkoholische Filtrat, das nur noch ganz geringe Eiweissspuren enthielt, wurde durch Eindampfen im Vacuum bei 20 bis 35^0 von Alkohol befreit. Der Rückstand in 50 ccm Wasser gelöst und die nicht völlig klare Flüssigkeit zu je 3 ccm 16 Tage hindurch einem Kaninchen von 1250 grm Gewicht subcutan injicirt. Das Blutserum dieses Versuchsthieres agglutinirte vor Beginn des Experimentes Typhusbacillen noch deutlich bei 7 facher Verdünnung. Bei 10 facher Verdünnung war das Resultat völlig negativ. Genau dasselbe Ergebniss hatte die Untersuchung des Serums am 8., 11., 14. und 17. Versuchstage.

VII. Versuch. 150 ccm der keimfreien Typhus-Bouilloncultur wurden mit der 10 fachen Menge absoluten Alkohols durch 14 Tage stehen gelassen. Hierauf wird der Alkohol durch Abdampfen im Vacuum bei 20 bis 30^0 entfernt und der Rückstand in 150 ccm physiologischer Kochsalzlösung suspendirt. Ein Kaninchen von 1500 grm Gewicht erhält in 15 Tagen je 10 ccm dieser Lösung. Das Blutserum dieses Thieres hat weder vor noch nach Abschluss des Experimentes gegenüber Typhusbacillen agglutinirende Wirkung.

Resumieren wir die vorliegenden Versuche, so erhellt aus denselben, dass sowohl eine keimfrei gemachte mehrere Monate alte Typhus-Bouilloncultur, als auch der aus derselben gewonnene alkoholische Niederschlag Kaninchen subcutan applicirt, im Stande sind, im Blute dieser Thiere die Bildung der specifischen Typhusbacillen agglutinirenden Substanz zu verursachen. Diese Fähigkeit mangelt hingegen gänzlich sowohl den längere Zeit unter der Einwirkung des Alkohols gestandenen Filtraten, als auch insbesondere den im Alkohol auch nach wiederholter Fällung löslich gebliebenen Körpern.

Insofern die agglutinirbare Substanz in absolutem Alkohol löslich wäre, könnte sie an der Entstehung der Agglutinine nicht betheiligt sein. Ihre Unlöslichkeit in Alkohol dagegen kann nach meinen früheren Auseinandersetzungen für die Umkehrung dieser Schlussfolgerung nicht verwerthet werden.

In allen übrigen Punkten stimmen meine Beobachtungen bezüglich der agglutinirenden Substanz mit den von Nicolle gemachten Angaben gut überein, weshalb ich auf diese einzugehen keinen Grund habe.

Obwohl durch die angeführten Untersuchungen eine Reihe von Eigenschaften der die Typhusbacillen agglutinirenden Substanz festgestellt werden konnte, ist es doch unmöglich, ein abschliessendes Urtheil über die che-



mische Natur derselben zu fällen. Pfeiffer und Proskauer,[1] welche ähnliche Studien bezüglich der specifisch wirksamen Körper im Blutserum von choleraimmunen Thieren angestellt haben, die sich allerdings nicht auf die Agglutinine allein beziehen, sind zu dem Schlusse gelangt, dass man es wahrscheinlich mit Enzymen zu thun habe. Dagegen hält Elfstrand in den schon erwähnten Görbersdorfer Veröffentlichungen die blutkörperchen-agglutinirenden Eiweisse für ein Gemisch chemisch differenter, zum Theil den Globulinen, zum Theil den Albuminen angehörender Substanzen. Ist es mir nun schon a priori unwahrscheinlich, dass eine so specifische Wirkung mehreren chemisch differenten Individuen gleichzeitig zukomme, so wurden meine Bedenken bei Durchsicht der sehr genauen Versuchsprotocolle nur noch gesteigert. Eine 24- bis höchstens 48stündige Dialyse, mit der sich Elfstrand begnügte, ist zu einer vollständigen Trennung der Globuline von den Albuminen gewiss nicht hinreichend. Insbesondere stehen 2 Versuche Elfstrands in directem Widerspruch. Bei Fällung eines Kochsalzcrotonextractes mit Ammonsulfat in Substanz und folgender 24stündiger Dialyse zeigte sich sowohl das Filtrat von dem Inhalte des Dialysators als auch der in Wasser nicht gelöste Rückstand von ungefähr gleicher Wirkung.

Dasselbe Extract, mit $MgSO_4$ in Substanz gefällt, ergab ein fast wirkungsloses Albuminfiltrat, dagegen eine sehr kräftige Crotinwirkung des in NaCl gelösten Niederschlages.

Wo sind in dem zweiten Versuche die wirksamen Albumine? Die ungenügende Dialyse im ersten Falle giebt wohl für diesen und eine Reihe anderer Befunde eine entsprechende Erklärung.

Es ist wichtig, auf diese Verhältnisse hinzuweisen, weil dem Parallelismus in der Wirkung auch ein solcher in dem chemischen Aufbau dieser interessanten Körper zu entsprechen scheint.

Dass dieselben zu den Proteïnsubstanzen gehören, unterliegt wohl keinem Zweifel. Ob sie aber Globuline, Enzyme oder endlich eine noch nicht näher gekannte Gruppe von Eiweisskörpern darstellen, das ist mit Rücksicht auf den gegenwärtigen Stand der Eiweisschemie nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Es erscheint deshalb als das richtigste, sich vorläufig damit zu begnügen, das chemische Verhalten derselben so weit als möglich zu ergründen und zu beschreiben, ohne den Thatsachen durch eine mehr oder weniger gewaltsame Classificirung Gewalt anzuthun.

Meine Untersuchungen lassen sich in folgenden Punkten zusammenfassen:

[1] A. a. O.



1. Das Typhus-Agglutinin wird durch absoluten Alkohol zusammen mit den Eiweisskörpern vollkommen gefällt und bei längerer Einwirkung des Alkohols theilweise oder vollständig vernichtet.

2. Durch Neutralsalze kann das Typhus-Agglutinin aus seinen Lösungen mehr oder weniger vollständig ausgesalzen werden, wobei im Allgemeinen ein den Globulinen ähnliches Verhalten zu constatiren ist. Doch bestehen hinreichende Unterschiede, welche gegenüber der Gesammtheit der als Globuline bezeichneten Körper eine Differenzierung gestatten. Einzelne dieser Salze sind im Stande, das Typhus-Agglutinin beträchtlich zu schädigen oder zu zerstören.

3. Aehnlich wirken die Salze der Schwermetalle, welche das Typhus-Agglutinin fällen, wobei aber letzteres im Ueberschusse des Fällungsmittels wieder in Lösung geht.

4. Gegenüber der Einwirkung von Säuren oder Alkalien ist das Typhus-Agglutinin ausserordentlich empfindlich.

5. Eine Verdauung desselben durch thierische oder pflanzliche Verdauungsfermente ist nicht nachweisbar.

6. Auch eine Reihe von zum Theil kräftige proteolytische Enzyme producirender Bakterien vermögen das Typhus-Agglutinin nicht zu zerstören.

7. Bei der Dialyse verhält sich das Typhus-Agglutinin wie andere colloide Stoffe.

8. Die agglutinirbare Substanz ist in absolutem Alkohol nicht löslich.

9. Die Entstehung des Typhus-Agglutinins im Thierkörper ist abhängig von der Einverleibung der in Alkohol unlöslichen Theile der Typhus-Culturen, auch wenn letztere keimfrei gemacht worden sind.



Ueber wochenlange Fortexistenz lebender virulenter Pestbacillen im Sputum geheilter Fälle von Pestpneumonie.

(Vorläufige Mittheilung aus der Pestepidemie in Alexandrien i. J. 1899.)

Von

Dr. **Emil Gotschlich,**
Sanitätsinspector von Alexandrien (Egypten).

Während der diesjährigen Pestepidemie hatte ich Gelegenheit, drei Fälle von typischer Pestpneumonie zu beobachten, die in doppelter Hinsicht ausserordentlich merkwürdig waren; erstens nämlich gelangten dieselben zur Heilung (während nach den bisherigen Berichten die pneumonische Form der Pest fast immer einen tödtlichen Verlauf nimmt); zweitens liessen sich im Sputum dieser drei Patienten noch wochenlang nach scheinbar vollständiger Genesung typische virulente Pestbacillen mit aller Sicherheit nachweisen.

Ehe ich in eine nähere Besprechung dieser Resultate eintrete, führe ich zunächst die Fälle selbst mit allen ihren Einzelheiten an:

1. Mathos Lazos, Grieche, ca. 24 Jahre alt, wurde am 15. Juni d. J. in das hiesige griechische Hospital in schwer krankem, typhösem Zustand gebracht; der Aussage der Angehörigen nach ist er seit 3 Tagen krank. Die Untersuchung ergiebt eine typische Pestpustel von ca. 3 cm Durchmesser und blaurother Farbe am linken Knie; ausserdem einen mächtigen, typischen, linksseitigen Leistenschenkelbubo, bestehend aus vier mehr oder minder deutlich gesonderten Drüsenpacketen, die sich unterhalb des Poupart'schen Bandes hinziehen.

Am 17. Juni (5. Krankheitstag) beginnen die pneumonischen Symptome (es handelt sich also um eine secundäre Pestpneumonie); Patient wirft reichliche Mengen eines serös-blutigen, absolut typischen Sputums aus; die

mikroskopische Untersuchung ergiebt das Vorhandensein zahlloser charakteristischer Pestbacillen. Der pneumonische Herd sitzt im linken Unterlappen und hat einen Durchmesser von etwa 10 ^{cm}.

Bis zum 12. Krankheitstag fällt das Fieber lytisch ab; am 16. Krankheitstag aber steigt das Fieber auf's Neue über 38°, und es bildet sich, unter erheblicher Verschlechterung des Allgemeinzustandes (die den tödtlichen Ausgang von einer Stunde zur anderen erwarten lässt), zunächst eine rechtsseitige Pleuritis und 2 Tage später eine Bronchopneumonie im rechten Unterlappen aus; die Menge des Sputums ist stark vermehrt, seine Beschaffenheit blutig-serös; es enthält zahllose Pestbacillen, fast in Reincultur. Das Fieber sinkt vom 18. Tag an wieder langsam ab; vom 28. Tag (10. Juli) an ist Patient völlig fieberfrei und entleert nur noch wenig eines weisslichen, zähen, stark schleimigen Auswurfes, der äusserlich nichts Besonderes darbietet.

Am 28. Tage stellt sich eine Phlegmosia alba dolens an der Innenseite des ganzen linken Beines ein, die nach 6 Tagen wesentlich zurückgeht, aber im Verlauf der Reconvalescenz, besonders wenn Patient aufsteht und geht, mehrmals wiederkehrt. Der Bubo wird am 33. Krankheitstage geöffnet, enthält aber nur wenig Eiter. Patient verlässt das Bett zum ersten Mal am 34. Krankheitstage. Die Reconvalescenz geht wegen des starken Verfalles der Körperkräfte nur langsam von Statten. Im Verlauf derselben wurde von Zeit zu Zeit das Sputum bakteriologisch untersucht, wobei ich zu den folgenden Ergebnissen gelangt bin:

7. Juli (25. Krankheitstag): Das mikroskopische Präparat des Auswurfs zeigt zahllose Pestbacillen, fast in Reincultur. Ein mit einer Spur des Auswurfs intraperitoneal injicirtes Meerschweinchen stirbt nach 24 Stunden.

Typischer Sectionsbefund: Die Peritonealhöhle ist von einem weisslichen, fadenziehenden Exsudat erfüllt, das zahllose typische Pestbacillen enthält.

17. Juli (35. Krankheitstag): Mikroskopisches Präparat zeigt zahlreiche Pestbacillen. Intraperitoneal geimpftes Meerschweinchen stirbt nach 24 Std. an Pest; Cultur aus dem Exsudat auf Agarplatten zeigt neben zahlreichen Saprophyten auch typische Pestcolonieen.

Bemerkung zur Methode: Es ist eine, soweit ich weiss, zuerst von Bitter in Bombay gemachte und seitdem mehrfach bestätigte Erfahrung, dass bei gleichzeitiger Aussaat von Pestbacillen und andersartigen Mikroben die ersteren, selbst wenn sie von Anfang an in sehr bedeutender Mehrzahl waren, fast immer der vitalen Concurrenz der fremden Mikroben unterliegen und sich, bei ihrem langsamen Wachsthum inmitten der schnell überwuchernden fremden Colonieen, nur spärlich oder gar nicht entwickeln. Die Cultur auf Agar ist daher völlig unbrauchbar, um Pestbacillen aus Gemischen herauszuzüchten; hierfür eignet sich nur der Thierversuch, eventuell mit Ueberimpfung des Peritonealexsudats auf ein zweites Thier. Ausserdem gelang es mir aber, durch zwei verschiedene Kunstgriffe die Pestbacillen in diesen Fällen auch einige Male culturell zur Anschauung zu bringen; nämlich entweder durch Entnahme von Peritonealexsudat geimpfter Thiere intra vitam mittels Pfeiffer-Issaeff'scher Capillaren und Aussaat auf Agarplatten (solches intra vitam entnommenes Exsudat ist leichter rein von Verunreinigungen zu erhalten, als das bei der Section ent-



nommene, weil post mortem schon längst Saprophyten in's Exsudat eingewandert sind); oder (zweiter Kunstgriff) durch Anwendung einer Vorcultur in einer dünnen Schicht von Bouillon (in Petri'schen Schalen), wobei binnen 24 Stunden meist eine Anreicherung des zu unterscheidenden Materiales an Pestbacillen eintritt; bei letzterer Methode muss man sich aber, um Irrthümer zu vermeiden, stets nachträglich durch Thierversuch überzeugen, dass die gefundenen suspecten Bacillen wirklich Pestbacillen sind. Der Thierversuch (intraperitoneale Injection an Meerschweinchen) ist und bleibt, wie hier, so in allen besonders schwierigen Fällen von Pestuntersuchung das allein absolut zuverlässige und unentbehrliche Hülfsmittel.

Nach diesen Methoden wurde nun im Folgenden verfahren.

22. Juli (40. Krankheitstag). Originalpräparat ergiebt von diesem Tage ab nichts Besonderes. Intraperitoneale Injection an Meerschweinchen: Das Thier stirbt an Pest, aber erst nach 5 Tagen. Am zweiten Tag mittels Capillaren entnommenes Exsudat enthält Pestbacillen, die mikroskopisch, culturell und durch erneute Thierimpfung als solche erkannt werden.

24. Juli (42. Krankheitstag). Intraperitoneal geimpftes Meerschweinchen stirbt nach 24 Stunden an Pest. Pestbacillen culturell im intra vitam entnommenen Exsudat nachweisbar.

13. August (62. Krankheitstag). Patient entleert nur noch äusserst wenig weissliches Sputum; es ist von jetzt ab nur schwer möglich, die zur Untersuchung benöthigte Quantität (1 bis 2 ^{ccm}) zu erhalten. Zwei Meerschweinchen, itraperitoneal mit Sputum injicirt, sterben beide an Pest: das eine nach 16, das andere nach 30 Stunden. Das intra vitam entnommene Exsudat des letzteren enthält schon nach 12 Stunden Pestbacillen. Desgleichen Pestbacillen im Originalsputum durch Vorcultur in dünner Bouillonschicht mikroskopisch und durch Thierversuch nachzuweisen.

21. August (70. Krankheitstag). Meerschweinchen, intraperitoneal geimpft, stirbt nach 24 Stunden. Im Exsudat post mortem mikroskopisch Pestbacillen und Saprophyten. Ein zweites Meerschweinchen, mit diesem Exsudat intraperitoneal geimpft, stirbt an Pest; typische Pestbacillen im Exsudat.

27. August (76. Krankheitstag). Meerschweinchen, intraperitoneal injicirt, stirbt an Pest, aber erst am 4. September, d. h. 8 Tage nach der Impfung. Vorcultur in Bouillon positiv.

2. September. Meerschweinchen. Impfung, sowohl mit Originalsputum als auch mit Vorcultur in Bouillon, vollständig negativ.

Patient verlässt am 8. September das Hospital.

In diesem Falle sind also die Pestbacillen bis zum 76. Krankheitstage sicher nachgewiesen, d. h. 48 Tage nach vollständiger Entfieberung des Kranken und 42 Tage nachdem er zum ersten Male das Bett verlassen. Vom 60. bis 76. Krankheitstage war er beständig ausser Bett.

2. Panayotis Avieris, ca. 18 Jahre alt, wurde am 21. Juni (2. Krankheitstag) in's griechische Hospital aufgenommen; rechtsseitiger Schenkelbubo, zu dem sich nach 5 Tagen noch ein Bubo auf der gleichen Seite, oberhalb des Poupart'schen Bandes, gesellt.

Am 24. Juni (5. Krankheitstag) entsteht ein secundärer pneumonischer Herd im linken Unterlappen; das Sputum ist serös-blutig nur an diesem

Tage: schon Tags darauf ist es weisslich-schleimig, enthält aber nichtsdestoweniger zahlreiche Pestbacillen.

Unregelmässiger Temperaturabfall. Seit 4. Juli ist Patient fieberfrei.

7. Juli (18. Krankheitstag). Weissliches Sputum; enthält noch zahlreiche Pestbacillen (schon durch mikroskopisches Präparat nachweisbar). Thierversuch positiv.

14. Juli (25. Krankheitstag). Von diesem Tage ab sind Pestbacillen im Sputum durch einfaches mikroskopisches Präparat nicht mehr nachweisbar. Dagegen ist der Thierversuch positiv; Peritonealexsudat des ersten Meerschweinchens auf ein zweites und dessen Exsudat wiederum auf ein drittes Meerschweinchen verimpft, liefert gleichfalls positives Resultat; alle drei Thiere starben binnen 24 bis 48 Stunden an Pest. Exsudat des 3. Thieres, intra vitam entnommen und auf Agarplatten verimpft, liefert Pestculturen.

24. Juli (35. Krankheitstag). Thierversuch positiv (Meerschweinchen stirbt nach 3 Tagen); desgleichen Verimpfung des Exsudats auf ein zweites Thier positiv; im Exsudat Pestbacillen mikroskopisch und culturell nachzuweisen.

2. und 7. August. Beide Male Resultat negativ.

In diesem Falle sind also virulente Pestbacillen im Sputum noch bis zum 35. Krankheitstag mit Sicherheit nachgewiesen, d. h. 20 Tage nach völliger Entfieberung und 6 Tage nachdem Patient das Bett dauernd verlassen.

3. Gabriel Abdallah, Syrier, ca. 20 Jahre alt, wird am 26. Juni (am 3. Krankheitstage) in's griechische Spital gebracht, zuerst als ein Fall croupöser Pneumonie angesehen und erst durch die bakteriologische Untersuchung als Pestpneumoniker erkannt. Kein Bubo. Primäre Pestpneumonie im linken Unterlappen; Sputum ganz ähnlich dem bei croupöser Pneumonie. Die bakteriologische Untersuchung erweist eine Mischinfection mit Pestbacillen und Pneumokokken.

Kritischer Abfall der Temperatur (von 39·2 bis 35·2!) am 1. Juli (8. Krankheitstag); seitdem ist Patient völlig fieberfrei.

Am 15. Juli verlässt Patient definitiv das Bett, spaziert umher, erscheint vollkommen gesund und bittet täglich um seine Entlassung. Trotzdem enthält sein Sputum (das er in nur ganz geringer Quantität entleert und das sich äusserlich fast nicht von Speichel unterscheidet) bis zum 2. August virulente Pestbacillen. Es wurden folgende bakteriologische Untersuchungen ausgeführt:

7. Juli (15. Krankheitstag) Präparat und Thierversuch positiv.
14. „ (22. „) „ „ „ „
17. „ (25. „) Thierversuch positiv. Im Exsudat, intra vitam entnommen, typische Pestbacillen.
24. „ (32. „) } Thierversuch positiv. Im Exsudat, intra
2. Aug. (41. „) } vitam entnommen, typische Pestbacillen.
7. „ negativ.

In diesem Fall sind also virulente Pestbacillen im Sputum des scheinbar völlig geheilten Patienten noch 33 Tage nach völliger Entfieberung und 19 Tage nachdem der Patient das Bett verlassen und sich selbst völlig gesund fühlt, gefunden.



Die Bedeutung dieser Befunde für die Verbreitung der Pest liegt auf der Hand. Solche in Heilung ausgehende pneumonische Fälle können sicherlich eine der gefährlichsten Infectionsquellen sein; zunächst schon darum, weil ihre Erkennung, besonders bei primären Pestpneumonieen ohne Bubo, dem praktischen Arzte ohne bakteriologische Hülfsmittel kaum möglich sein dürfte; ferner kann ein einziger solcher Kranke, der noch mehrere Wochen nach seiner äusserlichen Genesung virulente[1] Pestbacillen ausspuckt, sicherlich den Keim in weitestem Umkreis verbreiten. Es fragt sich nur, ob solche Fälle, wie die drei hier mitgetheilten, öfters vorkommen oder ob sie nur Curiosa darstellen. Um diese Frage zu entscheiden, sind unsere Erfahrungen aus der hiesigen Epidemie zu klein; unter 96 bisher hier beobachteten Fällen waren 9 mit pneumonischen Symptomen, von denen 3 genasen und 6 starben. Auch darf nicht verschwiegen werden, dass die beiden ersten von den beschriebenen, in Genesung übergegangenen Fällen im griechischen Hospital mit Yersin's Serum behandelt worden waren; doch bin ich überzeugt, dass die Heilung nicht diesem Umstand zuzuschreiben ist, da die Sterblichkeitsziffer der im griechischen Hospital mit Yersin's Serum injicirten Fälle genau gleich der im Regierungshospital ohne Serum behandelten Fälle ist; auch bleibt dann immer noch der dritte Fall, der ohne Serum heilte.

Die Häufigkeit solcher Fälle und ihre thatsächliche Bedeutung für die Praxis müssen zukünftige Erfahrungen lehren.

Für die Ueberlassung des klinischen Materials bin ich Hrn. Dr. Valessopoulos, Chefarzt des griechischen Hospitals, zu Danke verpflichtet. Die bakteriologischen Untersuchungen wurden im hiesigen Regierungshospital (Director: Dr. Schiess-Bey) ausgeführt.

Alexandrien, im October 1899.

[1] Ob die Virulenz der Pestbacillen für Meerschweinchen der Virulenz für Menschen entspricht, darüber wissen wir noch nichts, wir werden dies aber einstweilen annehmen müssen.



[Aus der bakteriologischen Anstalt der Stadt Danzig.]
(Director: Dr. Petruschky.)

Welchen praktischen Werth hat die Widal'sche Reaction?

Von

Dr. **Alfons Fischer,**
Assistenten der Anstalt.

Es giebt zwei Wege der Diagnostik: Erstlich können wir die Diagnose auf Grund einer Combination von Symptomen, die einander ergänzen, stellen, oder aber wir diagnosticiren eine Erkrankung mit Hülfe einer einzigen, aber entscheidenden Reaction. So stellen wir die Diagnose auf Tabes dorsalis, wenn wir wenigstens zwei für diese Krankheit charakteristische Zeichen finden; aber wir können mit einer an Gewissheit grenzenden Wahrscheinlichkeit tuberculöse Affectionen erkennen, wenn ein Patient auf Tuberculin einwandsfrei reagirt, auch wenn die tuberculösen Veränderungen sonst durch nichts manifestirt werden.

Bei dem Typhus abdominalis ist es nun bekanntlich sehr schwer, selbst aus einer Reihe von klinischen Symptomen mit Sicherheit die Diagnose, insbesondere im Beginn der Erkrankung, zu stellen. Darum hat man sich seit der Entdeckung des Typhusbacillus bemüht, diesen bei den Patienten nachzuweisen. Aber es gehört bekanntlich zu den mühevollsten bakteriologischen Aufgaben, Typhusbacillen aus den Fäces zu isoliren; und diese aus dem Urin oder den Roseolen zu züchten, ist, nachdem diese Methoden früher geübt worden, dann aber lange Zeit wieder unbeachtet geblieben sind, erst in neuerer Zeit wieder vorgeschlagen worden, wovon weiter unten die Rede sein soll.

Neben dem Bacillennachweis giebt es aber noch eine andere, bei positivem Ausfalle absolut sichere Methode zur Erkennung des Typhus abdominalis, nämlich die Pfeiffer-Kolle'sche Reaction. In



einer im Jahre 1896 erschienenen Arbeit stellen Pfeiffer und Kolle[1] unter Anderem folgende These auf: „Die Wirkung der baktericiden Substanzen des Typhusreconvalescentenserums ist eine specifische, d. h. sie erstreckt sich ausschliesslich auf die Species Typhusbacillus, nicht auf typhusähnliche Bakterienarten. Sie kann daher zur Unterscheidung des echten Typhusbacillus von den ihm verwandten und ähnlichen Bakterienarten benutzt werden. Des Weiteren ist die specifische Blutveränderung für die nachträgliche Diagnose eines überstandenen Typhusprocesses bei den Reconvalescenten zu verwerthen. — Indessen, so zuverlässig diese Methode auch sein mag, sie hat sich dennoch als praktisch-diagnostische Methode nicht eingebürgert, und dies wohl deswegen, weil man mit dieser Methode nicht früh genug ein Resultat erhält.

Von ausserordentlichem Werthe bei der Typhusdiagnose schien daher die unter Benutzung der vorhergegangenen Beobachtungen von Gruber und Pfeiffer im Jahre 1896 von Widal[2] gemachte Entdeckung, die schon wegen ihrer Einfachheit gegenüber der Pfeiffer-Kolle'schen Methode etwas ungemein Bestechendes hatte. Nach Widal's Angaben, die sich auf ein überaus reiches Material stützen, sollte die Reaction von entscheidendem Werthe bei der Diagnose des Typhus abdom. sein.

Viele Forscher prüften die Reaction und konnten ihre Richtigkeit begeistert bestätigen. So berichtete Arsamasskoff,[3] dass 47 Fälle, von denen 6 durch die Section bestätigt wurden, die übrigen durch den klinischen Verlauf unzweideutig als Typhus abdom. erkannt wurden, alle ein zweifellos positives Resultat ergeben haben.

Ferner macht Sklower[4] von 12 Fällen Mittheilung, in denen sich die Widal'sche Reaction als verlässlich erwiesen hat.

Block[5] stellt sogar den Satz auf: Fälle, welche am 10. Krankheitstage keine Reaction geben, sind nicht als Typhen anzusehen.

Pugliesi[6] wurde auf Grund der bei 33 Kranken gemachten Erfahrungen ein warmer Anhänger der Widal'schen Methode.

Auch Haedke[7] berichtet höchst befriedigt über seine Resultate der Widal'schen Probe. Er habe mit dem Widal'schen Verfahren in 22 Typhusfällen die Diagnose sicher gestellt; bei 20 Controlfällen (Ulcera

---

[1] *Diese Zeitschrift.* 1896. Bd. XXI.
[2] *Semaine medicale.* 1896.
[3] Nach einem Referat aus dem *Centralblatt für Bakteriologie.* 1898. Nr. 1.
[4] *Inaugural-Dissertation.* Leipzig 1897.
[5] *The Journal of the American medical Association.* 1897. July 3.
[6] *La Riforma medica.* 1896. Nr. 227.
[7] *Deutsche med. Wochenschrift.* 1897. Nr. 2.

cruris, Angina lacunaris, Gastroenteritis acuta febrilis, Miliartuberculose, Phthisis pulmonum, Lebercirrhose, Pneumonie, Lungengangrän, Perityphlitis, Influenza, Otitis media) habe er stets negativen Ausfall gehabt. Unter den Typhusfällen befanden sich mehrere, bei denen die klinische Diagnose sehr zweifelhaft war, das Bestehen der nach Widal festgestellten Krankheit aber später durch die Obduction oder durch den Verlauf bestätigt wurde.

Endlich will ich noch E. Fränkel[1] anführen, der auf Grund von 15 im Hamburg-Eppendorfer Krankenhause untersuchten Fällen zu dem Schlusse kommt, dass der Widal'schen Reaction in klinisch-diagnostischer Beziehung eine Ausschlag gebende Bedeutung beizumessen ist, dass das Verfahren nach Widal in bakteriologischer Hinsicht der R. Pfeiffer'schen Reaction an die Seite zu stellen und wegen der Einfachheit und Leichtigkeit der Anwendung der letzteren als überlegen zu bezeichnen ist.

Diesen und anderen unbedingten Anhängern der Widal'schen Reaction reihen sich einige Forscher an, die die Sicherheit der Probe in gewissem Sinne einschränken.

Einige Forscher von dieser Gruppe verlangen eine höhere Verdünnung, als die ursprünglich von Widal angegebene, halten die Widal'sche Probe aber dann für entscheidend. Andere messen ihr einen entscheidenden Werth nur dann bei, wenn sie positiv, nicht aber, wenn sie negativ ist.

So sagt C. Fraenkel,[2] der gemäss seinen Erfahrungen bei den Ortsepidemieen in Almrich bei Naumburg a./S. und Löbejün bei Nauendorf die Zuverlässigkeit der Widal'schen Probe als mindestens höchst wahrscheinlich bezeichnet hat, auf Grund von 28 neuen positiven Befunden in einer späteren Veröffentlichung,[3] dass er, wenn die Agglutination bei einer Verdünnung von 1:50 eintritt, die Diagnose auf Typhus stellt, ebenso wenn sich ein positives Ergebniss erst oder doch erheblich deutlicher bei einer Verdünnung von 1:25 zeigt; Misserfolge habe er nie gesehen.

Elsberg[4] behauptet, dass, wenn die Reaction sich zeigt, es sich gewiss um Typhoid handelt; bleibt sie aus, so kann diese Krankheit dennoch bestehen.

Aehnlich urtheilt Stern.[5] Nach diesem Forscher liefern positive Ergebnisse der Widal'schen Probe eine wichtige Unterstützung der klinischen

[1] *Münchener med. Wochenschrift.* 1897. Nr. 5.
[2] *Deutsche med. Wochenschrift.* 1897. Nr. 3.
[3] *Ebenda.* 1897. Nr. 16.
[4] *Medical Record.* 1897. April 10.
[5] *Centralblatt für innere Medicin.* 1896. Nr. 49.



Diagnose; negative Resultate in der ersten Zeit sind nicht Ausschlag gebend. In zweifelhaften Fällen ist die Untersuchung zu wiederholen.

Gegenüber diesen Anhängern der Widal'schen Reaction sind Stimmen laut geworden, dass erstlich die Probe auch in weit vorgeschrittenen Stadien der Typhuserkrankung, ja sogar bei dem Blute von Typhusleichen fehlt, und zweitens, dass die Reaction positiv war, ohne dass es sich um Typhus abdominalis gehandelt hat.

So berichtet Babucke[1] über einen Fall, der positive Widal'sche Reaction gab, bei dem die Reaction aber 8 Tage später negativ war. Ferner hätten zwei Fälle zuerst positives Resultat ergeben; bald nach der Entfieberung sei ein Recidiv gekommen; jetzt sei die Widal'sche Probe negativ ausgefallen.

Ferrand[2] beschreibt einen Fall, bei dem die Widal'sche Reaction erst negativ, bei der zweiten und dritten Untersuchung aber positiv gewesen sei. Die Section habe aber gezeigt, dass es sich um Septicämie gehandelt hat; aus der Milz konnten nur Streptokokken gezüchtet werden.

Van Oordt[3] berichtet über einen Fall von Meningitis, bei dem die Widal'sche Probe positiv ausgefallen sei.

Auch Block[4] erwähnt 3 Fälle mit positivem Ausfalle der Widal'schen Reaction, wo Typhus abdominalis nicht vorlag; in dem einen Falle war der Patient an Malaria, in dem zweiten an Diabetes, in dem dritten wahrscheinlich an Scarlatina erkrankt.

Ferner beschrieben Kasel[3] und Mann[5] zwei Fälle mit positivem Ausfalle der Widal'schen Probe; bei dem einen Falle handelt es sich um croupöse Pneumonie, in dem anderen Falle mit grosser Wahrscheinlichkeit ebenfalls um Pneumonie, sicherlich aber um keinen Typhus abdominalis.

Und andererseits macht Schuhmacher[6] Mittheilung von einem klinisch und bakteriologisch sicheren Typhusfalle, bei dem die Widal'sche Reaction weder mit dem intra vitam, noch post mortem entnommenen Blute positiv war.

Wie wir gesehen haben, hält also eine Reihe von Forschern die Widal'sche Reaction — zum Theil allerdings nur bei positivem Ausfalle — für differentialdiagnostisch entscheidend; anderen Unter-

[1] *Centralblatt für Bakteriologie.* 1898. Bd. XXIII. Nr. 25.

[2] *La semaine medicale.* 1897. p. 30.

[3] *Münchener med. Wochenschrift.* 1897. Nr. 13.

[4] *The Journal of the Americain medical Association.* 1897. July 3.

[5] *Münchener med. Wochenschrift.* 1899. Nr. 18.

[6] *Diese Zeitschrift.* 1899.



suchern dagegen hat sich die Widal'sche Probe, im positiven wie im negativen Sinne, unzuverlässlich erwiesen.

Es drängt sich uns daher die Frage auf, welchen praktischen Werth hat gegenüber diesen sich widersprechenden Resultaten die Widal'sche Probe?

Doch bevor wir diese Frage nach unseren eigenen Erfahrungen und unter Hinzuziehung der Litteratur über dieses Thema beantworten, wollen wir die Arbeiten über die Widal'sche Reaction doch etwas näher in's Auge fassen.

Wir müssen uns bei jeder der Arbeiten über dieses Thema fragen:

A. Wenn der Untersucher Anhänger der Widal'schen Methode ist:

1. Ist der Beweis erbracht, dass es sich bei seinen angeblichen Typhusfällen thatsächlich um Typhus abdominalis gehandelt hat?

2. Ist die Probe in den gehörigen Verdünnungen gemacht worden?

3. Was wurde als positives Ergebniss der Reaction angesehen?

B. Wenn der Untersucher behauptet, die Widal'sche Reaction sei unzuverlässlich:

1. Bei positivem Ausfalle: Hat sicherlich kein Typhus abdominalis vorgelegen, bezw. hat der Patient auch vor kurzer Zeit keinen Typhus abdominalis durchgemacht?

2. Bei dauernd negativem Ausfalle: Welche Beweise liegen vor für das Vorhandensein von Typhus abdominalis?

Wir werden sehen, dass wir bei solcher Fragestellung nur sehr wenige Arbeiten bei der Beurtheilung des Werthes der Widal'schen Serumprobe benutzen können.

Zunächst müssen wir erwähnen, dass bei einer grossen Anzahl von Veröffentlichungen, die die Bestätigung des Werthes der Widal'schen Probe zur Aufgabe haben, der Beweis, dass es sich um Typhuskranke gehandelt hat, nicht erbracht wird. Ja im Gegentheile, aus den Mittheilungen geht zuweilen hervor, dass es sich höchst wahrscheinlich nicht um Typhus abdominalis gehandelt hat. So z. B. findet sich in der Veröffentlichung von Chiari und Kraus[1] Folgendes: „In 5 Fällen ohne anatomischen Befund bei der Section war am Lebenden die Serumprobe positiv. Aus den Organen liessen sich Typhusbacillen aus ver-

[1] *Zeitschrift für Heilkunde.* Bd. XVIII. Hft. 5 u. 6.



schiedenen Organen (Gallenblase, Mesenterialdrüsen, Milz, Nieren, bezw. Harn) züchten. — Die bakteriologische Diagnose der Typhusbacillen stützte sich stets auf das Wachsthum auf und in Zuckeragar, in Gelatine, Bouillon, auf Kartoffeln, das Fehlen von Gasbildung, das Nichtgerinnen von Milch, die negative Indolreaction, Nichtfärbbarkeit nach Gram, lebhafte Beweglichkeit, peritriche Geisselbildung.

Man sieht, dass bei der Prüfung der aus den Organen gezüchteten Bacillen die Probe mit Petruschky's Lackmusmolke und mit Immunserum unterlassen wurde. Die betreffenden Bacillen können also gerade so gut der Bac. faecal. alkaligenes gewesen sein. Ja, es ist dies sogar höchst wahrscheinlich, wenn man bedenkt, dass der anatomische Befund bei der Section, wie Chiari und Kraus berichten, völlig negativ war, und andererseits, dass sich der Bac. faecal. alkalig. in den Organen postmortal oder subagonal findet, wie ich dies in einer früheren Veröffentlichung[1] mitgetheilt habe.

Behauptet also Jemand, dass die Widal'sche Reaction sich ihm in einer Reihe von Fällen als zuverlässlich erwiesen hat, so muss er auch durch den Nachweis von echten Typhusbacillen — sei es intra vitam oder post mortem — darthun können, dass es sich thatsächlich um Typhus abdominalis gehandelt hat. — Bei Fällen, die ad exitum gekommen sind, wird ja gewiss der Nachweis der Bacillen, falls wirklich Typhus abdom. vorgelegen hat, keine Schwierigkeit haben. Aber auch intra vitam wird dies oft möglich sein, und zwar entweder aus dem Urin oder aus dem Roseolenblute.

Dass Typhusbacillen aus dem Urin von Typhuskranken gezüchtet werden können, ist bereits 1888 von Neumann[2] u. A. nachgewiesen worden. Aber diese Thatsache, speciell auch das massenhafte Vorkommen in Reincultur, ist lange Zeit von den Forschern anscheinend nicht genügend beachtet worden, und erst von Petruschky[3] ist im Jahre 1898 auf diese Vorkommnisse unter Beibringung zahlenmässiger Belege aufmerksam gemacht worden. Nach Kruse[4] sollen etwa in der Hälfte der Fälle Typhusbacillen im Urin vorkommen. In Danzig allerdings war das Procentverhältniss ein wesentlich geringeres. In den 50 von Petruschky[5] untersuchten Fällen wurden nur 3 Mal echte Typhusbacillen im Urin gefunden. Die weiteren Beobachtungen scheinen das Verhältniss von etwa

---

[1] *Centralblatt für Bakteriologie.* 1899. Nr. 20.
[2] *Berliner klin. Wochenschrift.* 1888. Nr. 7.
[3] *Centralblatt für Bakteriologie.* 1898. Nr. 14.
[4] Flügge's *Mikroorganismen.* Bd. II. S. 398.
[5] *Centralblatt für Bakteriologie.* 1898. Nr. 14.

6 Proc. zu bestätigen. — Verwunderlich erscheint es mir, dass van Oordt[1] bei seinen Urinuntersuchungen auf Typhusbacillen jedes Mal ein negatives Resultat erhielt.

Werden durch den Urin keine Typhusbacillen ausgeschieden, so kann der Nachweis derselben, falls deutliche Roseolen vorhanden sind, aus dem Roseolenblute versucht werden. Nach Kruse[2] sollen sich Typhusbacillen etwa in einem Viertel der Fälle aus den Roseolen züchten lassen. Viel häufiger als in 25 Procent der Fälle gelang die Züchtung aus Roseolen gemäss einer kürzlich erschienenen Mittheilung Neufeld.[3] Auch ich konnte in mehreren Fällen aus der Roseola Typhhusbacillen züchten, wobei mir die von Neufeld angegebenen Kunstgriffe gute Dienste leisteten.

Wir sehen also, es ist gar nicht so selten möglich, den Bacillennachweis zu führen, auch schon am Lebenden. Nur von solchen Fällen, bei denen der Bacillennachweis erbracht ist und die Widal'sche Reaction positiv war, können exacte Schlüsse auf den Werth der Widal'schen Probe gezogen werden.

Hinsichtlich der Therapie und Prophylaxe mag man ja aus einer Summe klinischer Symptome die Diagnose auch ohne Bacillenbefund aufrecht erhalten; aber für eine exact naturwissenschaftliche Beurtheilung, wie bei der Werthbestimmung der Widal'schen Reaction, muss nothwendiger Weise der Bacillennachweis die Diagnose sichern. — Sahen wir doch einen Fall, der klinisch durchaus als Typhus abdominalis imponirte, aber bei der Section sich als Miliartuberculose erwies. Die klinische Diagnose wurde gestellt und bis zum Exitus letalis aufrecht erhalten auf Grund folgender Symptome: Kopf- und Leibschmerzen; andauernd hohes Fieber (über 39°) mit Morgenremissionen um 1 bis 2°; Petechien auf Bauch- und Brusthaut; Milz palpabel, weich; Diazoreaction positiv; Stuhl angehalten (alle 2 Tage). — Aehnliche Erfahrungen sind wohl von jedem Kliniker gemacht worden; darum genügt eben der klinische Befund ohne Bacillennachweis nicht zur vollen Sicherung der Diagnose.

Aber auch der epidemiologische Sachverhalt kann die nur auf klinische Symptome gestellte Diagnose nicht hinreichend stützen. Als Beleg für die Richtigkeit dieser Behauptung dienen folgende von mir gemachten Beobachtungen:

[1] *Münchener med. Wochenschrift.* 1897. Nr. 13.
[2] Flügge's *Mikroorganismen.* Bd. II. S. 398.
[3] *Diese Zeitschrift.* 1899. Bd. XXX. S. 498.



I.

Am 7. X. 1898 wurde in das Stadtlazareth am Olivaer Thor der 13jähr. Friedrich Behnke gebracht. Der Patient giebt an, seit einer Woche fieberhaft krank zu sein und an Kopfschmerzen zu leiden. — Er ist etwas somnolent und giebt daher nur ungenaue Auskunft. — Abdomen ist nicht schmerzhaft, Milz nicht zu fühlen. — Ueber den Lungen: Rasseln stellenweise. Stuhl verstopft. Fieber bis zu 40° mit Morgenremissionen. Puls klein, kaum fühlbar. — Widal'sche Reaction negativ.[1] — Am 12. X. ist der Patient fieberfrei und bleibt es bis zum 31. X., an welchem Tage er geheilt entlassen wurde.

II.

Am 14. XI. 1898 suchte die 36jährige Frau Marie Behnke, die Mutter des Patienten, von dem die vorige Krankengeschichte stammt, das Stadtlazareth am Olivaer Thor auf. Die Patientin giebt an, am 6. XI. mit Fieber erkrankt zu sein; sie leide an Kopfschmerzen und Durchfällen. — Der Befund bei der Patientin war folgender: Auf der Brust, am Bauch und am Rücken einzelne linsengrosse Roseolen. Systolisches Geräusch über allen Ostien des Herzens. Puls klein. Abdomen nicht aufgetrieben. Hepar: Untere Percussionsgrenze in Nabelhöhe; unterer Rand palpabel, weich. Lien: Dämpfung vergrössert; unterer Rand 2 Querfinger unterhalb des 2. Rippenbogens fühlbar. Diazoreaction schwach positiv. Widal'sche Reaction positiv. Fieber bis zu 39.3° mit Morgenremissionen; die Fiebercurve fällt vom Tage der Aufnahme an lytisch ab; seit dem 23. XI. ist die Patientin fieberfrei und bleibt es bis zu ihrer Entlassung am 20. XII. 1898.

III.

Das 11 Jahre alte Mädchen Marie Behnke, Tochter der vorigen Patientin, wird am 24. XI, also an einem Tage, an welchem die Mutter bereits fieberfrei ist, in das Stadtlazareth gebracht. Sie giebt an, seit dem 21. XI. fühle sie sich unwohl; seit dem 23. XI. sei sie bettlägerig. Sie klagte über Kopfschmerzen und Durchfälle. — Der objective Befund war folgender: Roseolen nicht erkennbar; Lungen und Herz ohne Besonderheiten; Puls weich, voll; Abdomen nicht aufgetrieben, Milz nicht palpabel, Ileocoecalschmerz nicht vorhanden. Widal'sche Reaction negativ. Fieber bis zu 40° mit Morgenremissionen um 1 bis 2° hält sich auf gleicher Höhe bis zum 16. XII. Von hier ab lytischer Temperaturabfall, bis am 22. XII. völlige Entfieberung eingetreten ist. Entlassung am 15. I. 1899.

Diese 3 Fälle stehen offenbar, da sie 3 Familienmitglieder betreffen, in einem epidemiologischen Zusammenhange. Darum könnte man geneigt sein, alle 3 Fälle für Typhus abdom. zu halten, wenn bei einem Falle das Vorhandensein dieser Erkrankung bewiesen wäre; man könnte dann weiter,

[1] Die Methodik der Widal'schen Reaction, wie sie in der bakteriologischen Anstalt der Stadt Danzig üblich, folgt weiter unten.



da ja der Fall II durchaus klinisch als Typhus abdom. gedeutet werden muss, an diesen 3 Fällen den Werth der Widal'schen Reaction bemessen wollen. — Ich glaube aber, von der Benutzung dieser 3 Fälle Abstand nehmen zu sollen, weil ohne den Bacillennachweis, der hier nicht erbracht ist, die Diagnose auf Typhus abdom. mir nicht exact gestellt zu sein scheint.

Aehnlich war der epidemiologische Sachverhalt in einem mir zur Kenntniss gelangten Falle, wo zwei Brüder nach zu reichlichem Genusse von Schlagsahne — die zu dieser verwandte Milch stammte aus einem typhusdurchseuchten Dominium — gleichzeitig erkrankten. Bei dem einen der beiden Knaben war die Widal'sche Reaction positiv; er machte einen schweren, Wochen langen, klinisch zweifellosen Typhus abdom. durch. Der andere Knabe war nach wenigen Tagen völlig gesund; die mit dem Serum dieses Patienten angestellte Widal'sche Probe fiel negativ aus. — Indessen auch bei diesen beiden Fällen fehlt jeglicher Bacillennachweis; ich sehe daher von ihrer Verwendung zur Werthbestimmung der Widal'schen Reaction ab.

Wir wollen also nur Fälle, in denen der Bacillennachweis erbracht ist, bei der Bewerthung der Widal'schen Probe benutzen. Weder der klinische, noch der epidemiologische Befund vermag die Diagnose völlig einwandsfrei zu gestalten.

Aber nicht nur durch das Fehlen des Bacillennnachweises werden viele Veröffentlichungen für die Werthbestimmung der Widal'schen Reaction unbrauchbar, sondern manchen Untersuchern ist auch der Einwand zu machen, sie hätten das Serum nicht genügend verdünnt. Bekanntlich hat Widal[1] selbst die Verdünnung auf 1:10 festgesetzt. Aber es stellte sich sehr bald heraus, dass dieser Grad der Verdünnung nicht genügt. Trotzdem haben einige Forscher aus Resultaten, die sie bei dieser zu geringen Verdünnung gewonnen haben, ihre begeisterten Schlüsse gezogen.

Ja, selbst darüber, was positiv, was negativ ist, scheinen die Autoren nicht einig zu sein. Manche sprechen immer nur von Agglutination — ohne Rücksicht, ob auch zugleich völlige Paralyse der Bacillen eintrat —, welcher Zustand dann für sie ein positives Resultat bedeutet. So sagt Arsamasskoff,[2] dass bei seinen 47 Fällen, die er für positiv hielt, die Agglutination rasch eingetreten ist, die Häufchen waren compact, von mittlerer Grösse und bestanden aus zahlreichen Bacillen, die Zwischenräume zwischen den Oasen waren fast frei von Bacillen, die „meist auch unbeweglich waren".

[1] *Semaine medicale.* 1896.

[2] Nach einem Referat aus dem *Centralblatt für Bakteriologie.* 1898. Nr. 1.



Solche Fälle sind natürlich auch nicht für eine exacte Werthbestimmung der Reaction zu benutzen.

Schliessen wir aber alle Arbeiten aus, in denen der Werth der Widal'schen Reaction gepriesen wird, ohne dass die gekennzeichneten Forderungen beobachtet worden sind, so bleiben nicht gar so viele Fälle, in denen sich die Widal'sche Probe bewährt hat, übrig. Demgegenüber sind denn die Fälle, in denen der Ausfall der Widal'schen Reaction getäuscht hat, nicht selten.

Täuschen kann die Reaction in zweifacher Hinsicht:

1. Sie tritt ein, ohne dass Typhus abdom. vorliegt;
2. sie fehlt in Fällen, wo es sich sicher um Typhus abdom. handelt.

Auch unter den Veröffentlichungen, die von der Unzuverlässigkeit der Widal'schen Reaction handeln, werden wir manche bei der exacten Werthbestimmung der Widal'schen Probe auszuschliessen haben.

Denn behauptet Jemand, die Widal'sche Reaction war positiv, ohne dass es sich um Typhus abdom. gehandelt hat, so muss er beweisen, dass auch vor der gegenwärtigen Erkrankung kein Typhus abdom. durchgemacht worden ist, da ja bekanntlich die Agglutinationsfähigkeit des Serums noch Jahre lang nach der Typhuserkrankung bestehen kann. — Dieses Beweises entbehren aber zwei Veröffentlichungen, die von der Unverlässlichkeit der Widal'schen Reaction handeln. Die erste ist von Bloch,[1] welcher positiven Widal erhielt bei 3 comatösen Patienten, von denen der eine an Malaria, der zweite an Diabetes, der dritte an Scarlatina litt. — Die zweite Veröffentlichung stammt von Wesbrock[2] und Wilson;[2] nach diesen ist die Widal'sche Reaction bei zwei Influenzaerkrankungen, einmal bei Phthisis und Rückenmarksentzündung positiv gewesen. — Die Verfasser geben aber selbst an, dass die betreffenden Patienten an Orten gelebt haben, in denen Typhus abdom. endemisch ist.

Aber es sind auch Mittheilungen veröffentlicht worden, wonach die Widal'sche Reaction positiv war, ohne dass, wie man erkennt, ein Typhus abdom. vorlag und ohne dass die Reaction von einem früheren Typhus abdom. herrühren kann.

So beschreibt Ferrand[3] einen Fall, in welchem bei der ersten Prüfung die Widal'sche Probe negativ ausfiel; als aber die Prüfung wiederholt und ebenso als sie zum dritten Male angesetzt wurde, fiel die Widal'sche Reaction positiv aus. Die Section zeigte aber, dass

[1] *The Journal of the American medical Association.* 1898. July 3.

[2] Nach einem Referat aus dem *Centralblatt für Bakteriologie.* 1898. Nr. 16.

[3] *La semaine medicale.* 1897. p. 30.



es sich um einen Fall von schwerer Septicämie gehandelt hat; aus der Milz wurden nur Streptokokken gezüchtet.

Ferner berichten Kasel und Mann[1] von zwei Fällen, in denen es sich um Pneumonie gehandelt hat; die Widal'sche Reaction sei in Verdünnungen von 1:50 in beiden Fällen Anfangs positiv gewesen; die aber einige Tage später wiederholte Reaction sei negativ ausgefallen.

Ohne der Wahrscheinlichkeit Gewalt anzuthun, wird man aus diesen Mittheilungen nichts Anderes schliessen können, als dass die Widal'sche Reaction positiv war in mehreren Fällen, bei denen zur Zeit kein Typhus abdom. vorlag und bei denen die Reaction auch nicht von einem früheren Typhus abdom. herrühren kann.

Diesen Mittheilungen reiht sich folgende, von mir gemachte Beobachtung an:

Am 29. IV. wurde ein 20 Jahre alter Matrose in das Stadtlazareth am Olivaer Thor eingeliefert. Er hatte seit einigen Tagen Kopf- und Leibschmerzen und klagte über allgemeine Mattigkeit; auch hatte er täglich mehrere Male Durchfall gehabt. — Objectiv war bei ihm nur ein Temperaturanstieg von 38·6° und leichte Röthung und Schwellung der Rachentheile zu bemerken.

Am nächsten Tage war das Maximum der Temperatur 38·1°. Stuhlgang nur einmal.

Am 1. V. stieg die Temperatur auf 39°. Jetzt wurde die Widal'sche Reaction gemacht. Diese Reaction war bei einer Verdünnung von 1:50 positiv.

An dieser Stelle möchte ich die Methodik angeben, wie sie bei der Widal'schen Reaction in der bakteriologischen Anstalt der Stadt Danzig üblich ist: Das Blut wird meist durch Punction einer Armvene entnommen und in einem kleinen, sterilen Fläschchen aufgefangen. Dann kommt das Fläschchen so lange in den Eisschrank, bis sich das Serum abgesetzt hat. Von diesem Serum werden 0·1 ccm mittels einer vorher durch Alkohol-Aether desinficirten und dann mit sterilem Wasser durchgespülten Koch'schen Spritze entnommen und in ein leeres steriles Gefäss übertragen. Zu diesem 0·1 ccm Serum wird dann 2·5 ccm einer Bouillonaufschwemmung von einer höchstens 24 Stunden alten Agarcultur hinzugethan. Diese Mischung wird dann geschüttelt, und darauf wird von derselben ein hängender Tropfen untersucht. Nur wenn vollständige Unbeweglichkeit der Bacillen, d. h. nur wenn auch nicht ein einziger Bacillus sich vom Platze bewegt und ausserdem Häufchenbildung mikroskopisch wahrgenommen wird, wird die Diagnose positiv gestellt. Tritt

[1] *Münchener med Wochenschrift.* 1899. Nr. 18.



der positive Ausfall der Reaction nicht sofort nach Anfertigung des Präparates ein, so wird das Präparat innerhalb der nächsten beiden Stunden wiederholt untersucht. Ist innerhalb dieser Zeit die Reaction positiv ausgefallen, so wird die Verdünnung verstärkt, und in der gleichen Weise werden Präparate von den grösseren Verdünnungen angefertigt und untersucht. Indessen stellen wir die Diagnose auf positiven Ausfall der Widal'schen Probe, selbst wenn die Reaction bei Verdünnung von 1:25 positiv, bei grösseren Verdünnungen aber negativ ausfällt.

Ist nach Ablauf der beiden ersten Stunden nach Anfertigung des ersten Präparates aus der Mischung 1:25 die Reaction negativ, so wird das die Probe enthaltende Gefäss auf einige Stunden in den Brütofen gestellt und darauf werden von derselben Probe nochmals Präparate angefertigt. Ist die Reaction auch dann noch negativ, und erregt nach einigen Tagen der Patient klinisch noch weiter den Verdacht einer Typhuserkrankung, so wird noch eine Blutentnahme erbeten.

Kehren wir nun zu unserer begonnenen Schilderung des Krankheitsverlaufes zurück.

Am 3. V. war die Maximaltemperatur wieder nur 38.4° und am nächsten Tage war der Patient fieberfrei und blieb es bis zu seiner Entlassung aus dem Krankenhause am 15. V. — Am 7. V. wurde die Widal'sche Probe wiederholt, und diesmal war sie negativ, und zwar in Verdünnung von 1:25.

Wäre die zweite Reaction nicht gemacht worden, so könnte man die erste — positive — Reaction dadurch erklären, dass es sich entweder um einen sogenannten abortiven Typhus abdominalis gehandelt hat, oder dass der Patient früher einen Typhus durchgemacht hat. Die Richtigkeit dieser Deutung ist aber durch die zweite — negative — Probe völlig unwahrscheinlich. Denn nach allen bisherigen Erfahrungen könnten, wenn es sich um einen abortiven Typhus abdominalis mit positiver Widal'scher Reaction gehandelt hätte, die paralysirenden Substanzen des Serums nicht nach einer Woche geschwunden sein. Und die Deutung, dass die paralysirenden Substanzen von einem früheren Typhus abdominalis her sich gerade noch bis zum 1. Mai, aber nicht bis zum 7. Mai erhalten hätten, scheint mir doch zu gewaltsam zu sein. — Es bleibt also nur eine Deutung: Die Widal'sche Reaction hat getäuscht.

Aber nicht allein dadurch, dass die Widal'sche Reaction bei Nicht-Typhösen auftritt, hat sie ihre Unzuverlässigkeit bewiesen, sondern auch dadurch, dass sie dauernd bei sicher festgestellten Typhen fehlte.

Von den Fällen in der Litteratur, die sich hierauf beziehen, sind wieder einige nicht zu benutzen, weil sie meines Erachtens nicht einwandsfrei als Typhen gelten können.



So berichten Kasel und Mann[1] zwei Fälle, die klinisch alle Zeichen des Typhus abdominalis boten und auch epidemiologisch verdächtig waren, und bei denen dennoch die Reaction dauernd negativ war. — Aber da in diesen Fällen der Bacillennachweis nicht erbracht ist, können sie bei der Werthbestimmung der Widal'schen Reaction keine Verwendung finden.

Es sind aber zwei Fälle beschrieben worden, bei denen die Reaction dauernd negativ war, und es sich gemäss dem Bacillenbefunde zweifellos um Typhus abdominalis gehandelt hat. Der eine Fall wurde von Busch,[2] der andere von Schuhmacher[3] mitgetheilt.

Auch ich bin in der Lage, einen solchen Fall hinzufügen zu können. Für die zu diesem Fall gehörende Krankengeschichte bin ich dem Director der inneren Abtheilung des Danziger Diakonissenhauses, Hrn. Prof. Dr. Valentini, zu Dank verpflichtet:

Am 13. XII. 1898 wurde im Diakonissenhause zu Danzig ein Wagenführer der elektrischen Bahn aufgenommen. Dieser giebt an, seit 8 Tagen fieberhaft krank zu sein; er klagte über Bruststiche und Durchfälle. Seine Frau sei ebenfalls seit mehreren Wochen bettlägerig krank.

Am 13. XII. Hochfiebernder Patient, von grosser Figur, sehr starkem Knochenbau und kräftig entwickelter Musculatur; dabei durchweg, namentlich am Abdomen, starkes Fettpolster. — Sensorium benommen. Keine bestimmten Schmerzen. Zunge stark belegt und trocken. Abdomen nicht unbeträchtlich meteoristisch aufgetrieben; in der Reg. ileocoecal. mässige Druckempfindlichkeit. Die Milz mässig vergrössert für die Percussion; für Palpation in Folge des Meteorismus nicht zu fühlen. Keine Roseolae. Stuhl bisher nicht aufgefangen, soll sehr dünn sein. — Es besteht über den Lungen beiderseits ein diffuser Katarrh, Giemen, Pfeifen und in den hinteren Partieen deutliches crepitirendes Rasseln. Dämpfung ist nicht feststellbar. Der Auswurf ist schleimig-eitrig und rubiginös (pneumonisches Sputum).

14. XII. Befund wie oben; Stuhl dünn, braun. Urin: hochgestellt, zeigt exquisite Diazoreaction. Kein Albumen.

15. XII. Urin reichlich Albumen; mikroskopisch zahlreiche Cylinder. — Benommenheit nimmt zu. Abdomen peritonitisch aufgetrieben.

16. XII. Die in der bakteriologischen Anstalt ausgeführte Widal'sche Probe fiel negativ in einer Verdünnung von 1:25 aus. In demselben Institute wurde der Urin des Patienten untersucht. Befund: Bact. col. com.

18. XII. Exitus letalis.

Section: Bei der Autopsie, der ich beiwohnte, fanden sich im Darme typische Ulcerationen. Die Milz war gross, weich. — Aus der Milz konnte ich Typhusbacillen in Reincultur züchten. Die mit dem steril aufgefangenen Herzblute ausgeführte Widal'sche Probe fiel schon in einer Verdünnung von 1:25 negativ aus.

[1] *Münchener med. Wochenschrift.* 1899. Nr. 18.
[2] *Diese Zeitschrift.* 1898. Bd. XXVIII. S. 479.
[3] *Ebenda.* 1899. Bd. XXX. S. 364.



Dieser Fall beweist also, dass die Widal'sche Reaction dauernd negativ sein kann, trotzdem es sich um einen durch Bacillenbefund sicher diagnosticirten Typhus abdominalis handelt.

Nachdem ich nunmehr die Fälle geschildert habe, in denen die Widal'sche Reaction sich mir als unzuverlässig erwiesen hat, will ich auch meine sonstigen Erfahrungen über den Werth dieser Probe mittheilen.

Ich habe während meiner vom 1. October 1898 bis 1. Juli 1899 währenden Thätigkeit als Assistent an der bakteriologischen Anstalt 36 Mal die Widal'sche Reaction mit dem Serum von Typhusverdächtigen ausgeführt.

Sicher unzuverlässig zeigte sie sich in den beiden beschriebenen Fällen. Dagegen hat sie sich sicher bewährt in vier Fällen, wo ich den Bacillennachweis zu führen vermochte und die Reaction deutlich positiv war, und in einem ebenfalls oben beschriebenen Falle, wo sie bei dreimaliger Ausführung negativ war und die Diagnose bei der Section trotz der typhusverdächtigen klinischen Symptome mit Sicherheit auf Miliartuberculose gestellt werden musste.

Von den anderen im Institut früher ausgeführten Widal'schen Proben sind in unserem Sinne noch die von Petruschky[1] veröffentlichten drei Fälle zu benutzen, bei denen der Ausfall der Widal'schen Reaction ebenfalls mit dem bakteriologischen Befunde übereinstimmte.

Ziehen wir nun, nachdem wir die Arbeiten über die Widal'sche Reaction kritisch beleuchtet und unsere eigenen Erfahrungen mitgetheilt haben, das Facit aus dem Gebotenen, so müssen wir zu folgenden Schlüssen kommen:

1. Mittheilungen über den Ausfall der Widal'schen Reactionen in Fällen, die zwar aus klinischen oder epidemiologischen Gründen als Typhen zu betrachten sind, aber des Bacillennachweises entbehren, sind bei einer exacten Werthbestimmung der Widal'schen Reaction nicht zu verwerthen.

2. Desgleichen sind Mittheilungen auszuschliessen, bei denen die Widal'sche Reaction nicht in einer Verdünnung von mindestens 1:25 ausgeführt wurde.

3. Schliesslich sind Arbeiten auszuschliessen, die von Fällen handeln, in denen das Resultat der Widal'schen Reaction als positiv angesehen wurde, wenn nur die sogenannte Agglutination, nicht aber auch völlige Paralyse der Bacillen eingetreten war.

4. Nach den bis jetzt in der Litteratur vorliegenden einwandsfreien Mittheilungen, sowie nach meinen eigenen Erfahrungen ist die Widal'sche Reaction zwar ein beim Typhus abdominalis häufig vorkom-

[1] *Centralblatt für Bakteriologie.* 1898. Nr. 14.



mendes Phänomen, es ist ihr aber nur der Werth eines Symptoms, nicht einer differential-diagnostisch entscheidenden Probe beizumessen.

Für die gütige Ueberlassung der Krankengeschichten, soweit sie Fälle aus dem Stadtlazareth am Olivaer Thor betreffen, bin ich dem Chefarzt des Stadtlazareths, Hrn. Sanitätsrath Dr. Freymuth, zu Dank verpflichtet.

Nachtrag.

Nach Abfassung obiger Mittheilungen wurde in der bakteriologischen Anstalt die Widal'sche Reaction und die bakteriologische Untersuchung noch bei folgendem, in den Kreis unserer Betrachtungen gehörenden Fall gemacht:

Im Stadtlazareth am Olivaer Thor wurde am 28. VI. die 13jährige Clara B. aufgenommen. Sie giebt an, dass ihre Eltern gesund sind; ihr Bruder sei seit 8 Tagen an Kopfschmerzen und Schmerzen in den Beinen erkrankt. — Die Patientin selbst habe seit 14 Tagen Fieber und Durchfälle.

Der Befund am Tage der Aufnahme war folgender: Geringe Nackensteifigkeit. Bei Bewegungen des Kopfes nach der Brust starke Schmerzen. — Auf der Haut des ganzen Körpers eine grosse Anzahl Petechien. — Lungen: Rauhes Athmen, spärliches, trockenes Rasseln, besonders vorn. Herz ohne Besonderheit. Puls weich, dicrot. Abdomen: Milz palpabel, Abdomen im Ganzen leicht aufgetrieben; Haut etwas hyperästhetisch. Keine Oedeme. Reflexe lebhaft. Intensiver Fussklonus. Sonst sind die Reflexe nicht erhöht. Am Unterkiefer sind die Drüsen geschwollen. Rachen ohne Besonderheit. Zunge belegt. Starke Schwerhörigkeit. Beklopfen der Warzenfortsätze nicht schmerzhaft.

Der weitere Verlauf ergab: Bisweilen zahlreiche Stühle; die Temperatur stieg täglich über 39°, meist sogar über 40° mit Morgenremissionen von 2°. Die Widal'sche Reaction, die 2 Mal angestellt wurde, fiel beide Male negativ aus in der Verdünnung 1:25. Am 20. VII. Exitus letalis.

Die Section ergab: Kopf- und Rückenmarkshöhle ohne Besonderheiten, desgleichen die Brusthöhle; Bauchhöhle: Milz beträchtlich vergrössert, weich. Nieren zeigen eine blasse, leicht vergrösserte Rinde. — Im Dickdarme eine Reihe meist gereinigter Geschwüre. Die Gegend der Klappe ist von zum Theil grossen Geschwüren durchsetzt. Etwa 20 cm oberhalb der Klappe finden sich nahe bei einander zwei Perforationsstellen inmitten einer grossen Geschwürsgruppe. Die Geschwüre im Ileum sind stellenweise noch mit festen Schorfen bedeckt.

In der Bauchhöhle etwa 300 ccm fäcalriechende Flüssigkeit. In der Ileocoecalgegend die Serosa mit eitrigen Belägen bedeckt.

Anatomische Diagnose: Typhus abdominalis, Peritonitis perforativa.

Die mit dem von der Leiche entnommenen Herzblut angestellte Widal'sche Probe fiel wieder negativ aus. Aus der Milz liessen sich echte Typhusbacillen in Reincultur züchten.



Die Widal'sche Reaction in ihrer Bedeutung für die Bekämpfung des Abdominaltyphus.

Von

Kreisphysikus Dr. **Mewius**,
Cosel O/S.

Die mit dem Namen der Widal'schen Reaction bezeichnete Serumprobe ist ein hervorragendes Mittel zur Feststellung des Abdominaltyphus. Ihr Werth besteht weniger in der Möglichkeit einer frühzeitigen Diagnose, als vielmehr in der Aufklärung leichter und zweifelhafter Fälle mit atypischem Verlauf. Durch den positiven Ausfall der Diazoreaction, einer Methode, die sich unter den praktischen Aerzten bisher wenig eingebürgert hat, ist es manchmal bei zweifelhaften Erkrankungen früher möglich, eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose auf Typhus zu stellen. Ebenso führt die Diagnose des Typhus aus dem Blut der Roseolen oft früher zu einer bestimmten Auffassung der Erkrankung.[1]

Für sanitätspolizeiliche Zwecke ist aber schon der Einfachheit der Blutentnahme wegen, die von allen Aerzten ausgeführt werden kann, von bakteriologischen Methoden zum Nachweis des Typhus die Widal'sche Reaction praktisch allein verwerthbar. Das in manchen Fällen relativ späte Auftreten der Reaction ist für sanitätspolizeiliche Zwecke von geringerer Bedeutung, weil die Infectiosität des Typhus im Beginn der Erkrankung zurücktritt gegenüber den späteren Stadien. Typhusbacillen gelangen in grösserer Menge erst im Stadium der Geschwürs-

[1] Neufeld, *Diese Zeitschrift*. 1899. S. 489.

Anm. Am 23. X. 1899 wurde aus der Stadt Cosel ein typhusverdächtiger Erkrankungsfall gemeldet. Leichte Milzschwellung, Diazoreaction negativ, Widal positiv (in der Folge Diazoreaction — Typhusrecidiv — Tod). Systematische Nachforschung in den umliegenden Häusern ergiebt zwei weitere acut fieberhafte Erkrankungen mit Diazoreaction. Als Quelle der Infection ein Brunnen festgestellt. Mittheilung an die Aerzte und Feststellung weiterer 4 Typhusfälle bei verschiedenen Familien in 4 Tagen. Darunter ein Kind, das mit Milzschwellung, Roseola, Diazoreaction und Widal die Schule besucht hatte.



bildung zur Ausscheidung, in einer Zeit, in der mit Hülfe der Serumprobe die Diagnose in der übergrossen Mehrzahl der Fälle sicher gestellt werden kann.

Für eine systematische Bekämpfung des Abdominaltyphus ist die Widal'sche Reaction ein für uns unentbehrliches Hülfsmittel. Insbesondere bei leichten und atypischen Fällen, deren Diagnose bei der mangelhaften Beobachtung der Praxis nicht möglich, versagt auch oft die Diazoreaction, weil sie in solchen Fällen nur ganz vorübergehend festzustellen ist. Hier verhilft uns in der zweiten Woche, in einer Zeit, in der unsere Maassnahmen noch Erfolg versprechend einsetzen können, die Widal'sche Reaction sehr regelmässig zu einer sicheren Auffassung der Erkrankung.

Leichte Typhuserkrankungen und solche mit atypischem Verlauf sind sehr viel häufiger als man gewöhnlich annimmt. Ihrem Vorkommen und ihrer Bedeutung für die Verbreitung des Abdominaltyphus ist bis jetzt viel zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt worden. Diese Fälle werden meist nicht beachtet, bleiben ohne sanitätspolizeiliche Controle und werden oft zum Ausgangspunkt einer Reihe weiterer Erkrankungen oder gar grösserer Epidemieen. Ueber die Häufigkeit derartiger Beobachtungen gewinnt man nach dem Material der Krankenhäuser kein richtiges Bild; denn hier werden in der Regel nur schwere Erkrankungen eingeliefert, die sich für die häusliche Pflege nicht eignen. Die grosse Mehrzahl der leichten, ausserhalb der Krankenhäuser behandelten Typhusfälle bleibt unerkannt.

Eine bestimmte Diagnose aus dem klinischen Verlauf allein zu stellen, ist bei Typhus oft nicht möglich, zumal für die grosse Zahl derjenigen Fälle, die nur ganz vorübergehend in ärztlicher Beobachtung sind. Wie schwierig aber die Diagnose des Typhus auch bei dauernd in Beobachtung befindlichen Kranken ist, davon geben das beste Bild die Sanitätsberichte des preussischen Kriegsministeriums.

Es wird der Schwierigkeit, eine bestimmte Diagnose zu stellen, dadurch Rechnung getragen, dass es gestattet ist, diejenigen Erkrankungen, die man gerade nicht als Typhus bezeichnen will, als gastrisches Fieber zu rubriciren, obgleich sich die Berichterstatter darüber klar sind, dass es sich bei den sogenannten gastrischen Fiebern grösstentheils um Typhus handelt.

So heisst es in den Sanitätsberichten der Jahre 1894 bis 1896 S. 38:

„Die als gastrisches Fieber bezeichneten Erkrankungen fielen wie in den Vorjahren nach Zahl und Zeit meist mit dem Auftreten von Unterleibstyphus zusammen. Namentlich bei Typhusepidemieen wiederholte sich der Vorgang, dass im Anfang eine Trennung der Erkrankung vor-



genommen wurde, welche sich aber dadurch stets sehr bald als unhaltbar erwies, dass von Woche zu Woche sich immer mehr gastrische Fieber als Typhus herausstellten.“ Typhus und gastrisches Fieber werden demgemäss auch statistisch zusammen bearbeitet.

Der Zugang an Unterleibstyphus und gastrischem Fieber betrug im preussischen Heer in den Jahren 1881/82 bis 1885/86 im Ganzen 3156; hiervon als Typhus diagnosticirt 2115, als gastrische Fieber 1041, also fast $33^1/_3$ Procent. Im Jahre 1895/96 wurden von 1228 Erkrankungen 897 als Typhus und 331 als gastrische Fieber angesehen, also auch hier in einer Zeit, in der gastrisches Fieber als Flickdiagnose für leichten Typhus schon mehr anerkannt war, nach 25 Procent solcher Erkrankungen, bei denen nach dem klinischen Bilde die Diagnose Typhus nicht bestimmt gestellt werden konnte.

Nachdem ich bei einer Typhusepidemie auf Helgoland,[1] bei der ich fast sämmtliche Erkrankungen gesehen habe, zu erfahren Gelegenheit hatte, wie häufig gerade leichte und unregelmässige Verlaufsformen bei Typhus vorkommen, habe ich diesen Verhältnissen, insbesondere nach Bekanntwerden der Widal'schen Reaction, besondere Aufmerksamkeit geschenkt.

Seit länger als 2 Jahren ist die Widal'sche Reaction systematisch in meiner amtlichen Thätigkeit zur Anwendung gelangt. Die Aerzte des Kreises sind mit Glasröhrchen zur Aufnahme des aus der Fingerkuppe oder dem Ohrläppchen entnommenen Blutes versehen und schicken dasselbe in zweifelhaften Fällen an mich ein. Die Art der Infection wird dann weiter von mir verfolgt, soweit nicht die Grenzen meines Kreises diesen Bemühungen ein Ziel setzen.

Eine eigentliche Typhusepidemie hat im Kreise Cosel nicht geherrscht. Aber während das Jahr 1896 fast ganz frei von Typhen war, traten solche Erkrankungen hin und wieder zur Zeit der Beuthener Typhusepidemie im Jahre 1897 auf, zum Theil direct von dort eingeschleppt, oft auch ohne nachweisbaren Zusammenhang, wahrscheinlich aber doch in Verbindung mit dieser Epidemie. Auch die Jahre 1898 und 1899 brachten mehrere Typhusfälle.

Unter meinen Beobachtungen werden nachstehende von allgemeinem Interesse sein. Dieselben zeigen, wie es in der Praxis ausserhalb der Krankenhäuser mit der Diagnose Typhus steht, wie häufig zumal unter ländlichen Verhältnissen bei der mangelhaften Beobachtungsmöglichkeit die Erkrankung nicht erkannt wird und von welcher Bedeutung dieser Mangel einer präcisen Diagnosestellung im Einzelfall werden kann.

[1] Mewius, Beitrag zur Verbreitungsweise des Typhus abdominalis. *Diese Zeitschrift.* 1897. S. 497.



1. Im December 1897 wurde mir zufällig von einem der hiesigen Gerichtsbeamten die Mittheilung gemacht, dass in dem Orte M. hiesigen Kreises Typhus wäre. Gelegentlich eines Termins wäre er beim Eintritt in das Haus von dem Besitzer darauf aufmerksam gemacht, dass sein Sohn Typhus hätte. Auf Meldung bei dem Landrathsamte begab ich mich nach M., fand dort den 20jährigen C. im Bette liegend. Derselbe war seit drei Wochen krank. Der Arzt, der den Kranken nur kurz gesehen hatte, hatte gesagt, es könnte Typhus werden.

In demselben Hause fand ich den Bruder des Erkrankten, von dem ich hörte, dass er ebenfalls und zwar 13 Wochen krank gelegen hätte. Er wäre vor ca. 4 Monaten krank aus G. gekommen. Auch dieser Kranke war in Behandlung eines Arztes gewesen, ohne dass der Fall gemeldet war.

Reaction in beiden Fällen positiv.

2. Ein Kranker aus Dobroslawitz, Kreis Cosel, war mit Typhus in das Krankenhaus überführt und musste von dort auf Wunsch der Angehörigen noch vor der Genesung wieder entlassen werden. Die Ueberführung wurde mir von dem Krankenhausarzt gemeldet. Bei meinem Besuch in D. zur Anordnung der im Hause des Kranken nothwendigen sanitätspolizeilichen Maassregeln wurde mir auf meine Frage an den Gemeindevorsteher, ob sonst noch Krankheitsfälle am Ort, mitgetheilt, dass in einem zweiten Hause ein Kind seit einiger Zeit krank läge.

Das Kind K., 12 Jahre alt, war seit 3 Wochen krank. Kein objectiver Befund. Nichts als die Dauer der Erkrankung sprach für Typhus. Reaction 1:30 nach 2 Stunden.

Es wurde festgestellt, dass zuerst im Hause ein Bruder von 15 Jahren erkrankt war, dann nach 4 Wochen eine ältere Schwester und nach weiteren 3 Wochen das jetzt noch kranke Kind sich gelegt hatte.

Auch in diesen beiden Fällen positive Reaction. Bei dem Jungen 1:60 sofort, bei der älteren Schwester mit schwächerer Wirkung.

Alle drei Kranke waren in Behandlung von Aerzten gewesen. Der erst erkrankte Junge war in die Arztwohnung gebracht. Wie mir der betreffende College mittheilte, hatte er damals die Vermuthung gehabt, dass Typhus vorläge. Die anderen beiden Fälle waren von Dr. P. behandelt, der ebenfalls eine bestimmte Diagnose auf Typhus bei der kurzen Beobachtung nicht hatte stellen können.

In der Familie K. wurde mir erzählt, dass auch eine verheirathete Schwester, die in einem Nachbardorfe wohne, seit einigen Wochen krank wäre, sie leide aber an den Lungen.

Ich begab mich in das Dorf Matzkirch und fand dort diese Frau mit Namen P. ausserhalb des Bettes, fieberfrei. Sie erzählte, dass sie vor ihrer Erkrankung öfter bei ihren Verwandten in D. gewesen wäre. Reaction 1:60 sofort.

Die Erkrankung war, wie mir der behandelnde College Dr. P. mittheilte, in der Form einer sich lang hinziehenden Pneumonie verlaufen, bei der er aber doch an die Möglichkeit eines Typhus gedacht hatte.

Auf meine Nachfrage bei dem Gemeindevorsteher in Matzkirch wurde mir erzählt, dass noch ein ca. 20 Jahre altes Mädchen S. seit 10 Tagen krank sei.



Ich fand die Patientin anscheinend ohne Fieber, bei Bewusstsein aber theilnahmslos um sich blickend und auf keine Frage antwortend. Wie mir die Angehörigen mittheilten, spräche sie in den letzten Tagen überhaupt nicht.

Ich bat den behandelnden Collegen, Dr. P., mir von diesem Mädchen eine Blutprobe einzusenden. Derselbe schreibt über den Fall: „Die S. ist seit dem 12. December in meiner Behandlung. Ich fand bei derselben das Sensorium colossal benommen. Patientin vollständig apathisch, seit einigen Tagen soll sie über Kopfschmerzen und allgemeine Schwäche geklagt haben. Erste Diagnose Typhus, doch fanden sich damals keine Milzschwellung, keine Roseola, keine typhösen Stuhlgänge. Temperatur 38·0, am 14. VII 37·7, am 16. VII. 37·6, am 18. gleichfalls 37·6, am 20. 37·6, heute am 21. 37·2.

Es hat sich bis jetzt kein anderes Zeichen von Typhus gezeigt, keine Spur von Milztumor, Stuhlgang ratardirt; seit Uebernahme der Behandlung nur einmal sehr fest, dabei befindet sich Patientin angeblich in der dritten Krankheitswoche. Es weist also noch heute auf Typhus nichts hin als die cerebralen Erscheinungen. Patientin liegt vollständig apathisch da, spricht kein Wort und giebt auf Befragen gar keine Antwort. Trotzdem also der Fall auf den ersten Blick hin als Typhus imponirte, so habe ich denselben doch nicht zur Anzeige gebracht, da keine anderen Erscheinungen auftraten. Ich will nun die Untersuchung des Blutes abwarten und bitte Sie, mir das Resultat sogleich mitzutheilen."

Reaction 1:60 sogleich positiv. Es handelt sich um eine der im Verlaufe des Typhus auftretenden selteneren Formen von psychomotorischen Aphasie.

Nach einigen Tagen schickte mir College P. eine zweite Blutprobe aus demselben Dorfe M. von einem 10jährigen Jungen mit Namen J., der in dem Hause gegenüber P. wohnte und mit dieser Familie Verkehr gehabt hatte. Leichter Verlauf, etwa 10 Tage Fieber, Milzschwellung und Durchfälle. Die Blutuntersuchung bestätigte die von dem behandelnden Arzte gestellte Diagnose Typhus.

Bei dem leichten Verlauf wäre auch dieser Fall wahrscheinlich nicht gemeldet, wenn der behandelnde Arzt nicht durch das Ergebniss der Serumdiagnose bei den Erkrankungen P. und S. auf das Vorhandensein von Typhus am Ort aufmerksam geworden wäre.

Die beiden Fälle S. und J. in Matzkirch wird man ebenso gut wie den Fall P. auf die Typhuserkrankungen im Hause K. in Dobroslawitz zurückführen können, da vorher nicht Typhus in Matzkirch gewesen ist und die erste Erkrankung die im nächsten verwandtschaftlichen Verhältniss mit der Familie K. stehende Frau P. betraf, die die Kranken in Dobroslawitz häufig besucht hatte.

Wenn der erste Erkrankungsfall aus Dobroslawitz mit Hülfe der neueren Methoden als Typhus festgestellt und in das Krankenhaus überführt wäre, so wäre die Weiterverbreitung in der Familie und die Uebertragung in das Dorf Matzkirch vermieden worden. Die Feststellung des Typhus an diesem Ort und die Anordnung geeigneter Maassnahmen zur Verhütung der Weiterverbreitung ist ebenfalls nur durch die Anwendung der Widal'schen Reaction herbeigeführt worden.



3. Im April 1898 wurde ich von den Angehörigen eines in Klodnitz verstorbenen Arbeiters mit Namen M. aufgefordert, ein Attest behufs vorzeitiger Beerdigung auszustellen. Ich beauftragte die Leute, eine Bescheinigung über die Art der Erkrankung von dem behandelnden Arzt einzuholen. Derselbe theilte mir mit, dass er den Kranken mit Temperatur über 40^0 bei Tisch sitzend gefunden und so in Behandlung übernommen hätte. Der Fall wäre ihm typhusverdächtig gewesen, er hätte Blutproben entnehmen wollen, unterdessen wäre am 8. Tage der Erkrankung der Tod eingetreten.

Das von mir durch Punction aus der Leiche entnommene Blutplasma gab in der Verdünnung von 1:60 sofort eintretende Reaction.

Auf diese Weise war auch ohne Section eine sichere Grundlage für die Auffassung des Krankheitsfalles und zur Anordnung sanitätspolizeilicher Maassnahmen gegeben. Die Leute wussten nun, dass es sich um eine ansteckende Erkrankung gehandelt und dass Vorsicht beim Umgehen mit der Leiche geboten war. Die sonst übliche Ansammlung des Leichengefolges in der Wohnung und Vereinigung zu einem Leichenschmaus, der schon oft genug die Quelle einer Ansteckung gewesen ist, konnte auf Grund dieser Feststellungen polizeilich verboten werden.

4. Im August 1898 vertrat ich den Kreisphysikus des Kreises Ratibor. Es wurden zwei Typhuserkrankungen aus P. gemeldet bei einer Clara P., die vor 4 Wochen erkrankt war, und bei einem im Nachbarhause befindlichen Kind Anna K.

Es wurde festgestellt, dass zuerst die Mutter der Clara P. vor 7 Wochen erkrankt war, nachdem sie einen Tag in H. bei ihrer dort verheiratheten Tochter gewesen, die angeblich im Wochenbett gestorben war. Von dort hatte sie zwei kleine Kinder von etwa 2 und 4 Jahren krank nach P. genommen. Diese beiden kranken Kinder waren von ihr und der Tochter gepflegt und hatten auch mit den Kindern des Nachbarhauses gespielt.

Im Nachbarhause erkrankte dann später noch, nachdem das 8jährige Mädchen Anna K. an Typhus gestorben war, das 5jährige Kind und die Mutter.

Bei Frau P. und deren Tochter Clara wurde durch den Nachweis positiven Ausfalles der Serumreaction die Diagnose weiter gesichert.

Es schien wahrscheinlich, dass Frau P. durch ihre Grosskinder die Erkrankung von H. nach P. verschleppt hatte.

Zur weiteren Klarstellung der Verhältnisse begab ich mich nach H.

Es wurde festgestellt, dass zuerst der Schwiegersohn der Frau P. mit Namen Tw. erkrankt war, und zwar Ende April 3 Wochen mit Durchfällen. Der Arzt hatte gesagt: fieberhafter Magen- und Darmkatarrh. Im Mai erkrankte die ihn pflegende 62 Jahre alte Mutter.

Im Juni die Schwester Marie Tw., 22 Jahre alt, hat sich später erst an den Arzt gewendet, als sie auf war. Derselbe hat nur noch Blutarmuth bei ihr festgestellt.

Im Juli erkrankte eine verheirathete Schwester, 30 Jahre alt, Bäckerfrau, die in einem Nachbarhause wohnte, Ludmilla R., geb. T.

Die Serumreaction ergab negatives Resultat bei dem zuerst erkrankten

Oscar T., schwache Reaction 1:60 bei Marie T. Sofort eintretende Paralysinwirkung bei der 62 Jahre alten Mutter und der zuletzt erkrankten Frau R.

Damit war der Zusammenhang der Erkrankungen in P. mit denen in H. nicht mehr auf eine blosse Vermuthung gestellt, sondern fest gesichert.

Wenn auch bei Oscar Tw., der zuerst 3 Wochen an fieberhaftem Magen- und Darmkatarrh krank war, die Reaction nach 4 Monaten negativ ausfiel, so dürfte es nach dem ganzen Zusammenhang wohl keinem Zweifel unterliegen, dass auch hier Typhus vorlag.

Von diesem ersten Typhusfall Oscar Tw. sind weitere Infectionen in der Familie erfolgt mit sechs Erkrankungen in H. Kinder aus dieser Familie sind krank nach P. gebracht und haben dort weitere fünf Erkrankungen mit einem Todesfall veranlasst; wahrscheinlich ist auch die angeblich an Kindbettfieber verstorbene Frau Tw. dem Typhus erlegen.

Die Feststellung des ersten Erkrankungsfalles an Typhus, die mit Hülfe der Serumprobe mit grösster Wahrscheinlichkeit leicht ausführbar gewesen wäre, hätte voraussichtlich die weiteren Infectionen in der Familie verhindert. Mit Sicherheit aber wäre die Weiterverbreitung nach P. vermieden. Es wäre bei sanitätspolizeilicher Controle der Typhuserkrankungen in H. die Ueberführung der erkrankten Kinder nach P. nicht möglich gewesen und es wäre auf diese Weise das Auftreten von fünf neuen Erkrankungen mit einem Todesfall an diesem Orte verhindert worden.

5. Im März d. J. wurde in das unter meiner Leitung stehende städtische Krankenhaus Cosel ein Schiffer aus dem Coseler Oderhafen eingeliefert mit einer Distorsion des linken Fusses. Der Mann fieberte, hatte 38·5°. Auf Befragen gab er an, dass ihm schon seit 14 Tagen „ganz verdreht im Kopfe“ gewesen wäre, er hätte alles verkehrt gemacht. Reaction positiv. In der Folge trat Milzschwellung und Roseola auf, und es entwickelte sich ein mittelschwerer Typhus, ohne dass aber das Sensorium auffallend benommen und grosses Krankheitsgefühl hervorgetreten.

Zu derselben Zeit lagen etwa 300 Fahrzeuge im Hafen und am Eingang zu demselben in der Oder. Wenn dieser Mann sich nicht eine Fussverletzung zugezogen, hätte er voraussichtlich auf dem Schiffe weitergearbeitet.

Da auch bei leicht verlaufender Erkrankung Typhusbacillen in Reincultur durch den Urin ausgeschieden werden können,[1] so kann man sich eine Vorstellung machen, welchen Gefahren bei dem besonderen Verlauf des Typhus die Schiffsbevölkerung ausgesetzt ist, wenn die Fahrzeuge gezwungen sind, Tage oder Wochen lang im Hafen oder im Strome dicht bei einander fest zu liegen.

[1] Petruschky, *Centralblatt für Bakteriologie u. Parasitenkunde.* Bd. XXIII. S. 577.



6. In der zweiten Hälfte des April dieses Jahres traten in Chorzow und Laurahütte zu gleicher Zeit Erkrankungen auf, deren Charakter nicht sogleich erkennbar war. Es handelte sich um Arbeiter der dortigen Hütten und Gruben.

Die 8 Erkrankungen in C. imponirten als Flecktyphus. Unter den 24 Erkrankungen in L. war eine mit sehr starkem Exanthem, die ebenfalls mehr an das Bild des Flecktyphus erinnerte. Die anderen Erkrankungen waren deswegen nicht sogleich einwandsfrei zu deuten, weil Darmerscheinungen fast in allen Fällen fehlten. Bei dem Zusammenliegen der beiden Ortschaften musste auch die Möglichkeit berücksichtigt werden, dass es sich um eine gemeinsame Infectionsquelle handelte.

Im Auftrage des Hrn. Regierungspräsidenten zu Oppeln fuhr ich nach L., um dort Material für die weitere Untersuchung zu gewinnen. Unterdess waren die Erkrankten aus C. in das Knappschaftslazareth Königshütte aufgenommen und war in allen Fällen die Blutprobe negativ ausgefallen.

Bei den Erkrankungen in L. ergab der Fall mit dem reichlichen Exanthem eine sofort eintretende positive Reaction, von den übrigen 24 war bei 9 Fällen die Diagnose schon bei meiner Ankunft nach dem klinischen Verlauf gesichert. Die übrigen Fälle wurden von den behandelnden Aerzten DDr. F. und H. als typhusverdächtig angesehen.

Blutuntersuchungen wurden in 11 Fällen gemacht. Mit Ausnahme eines Falles war die Reaction überall sicher posisiv. Dieser Fall J. war bereits entfiebert, und ergab die Verdünnung von 1:60 eine nicht ganz sichere Reaction. Hier trat ein Recidiv ein, während dessen Verlauf am 12. V. das Blutserum einen ausserordentlich hohen Agglutinationswerth zeigte. Reaction schon in der Verdünnung von 1:4000 positiv.[1]

Diese Erkrankungen in Chorzow und Laurahütte zeigen einmal den grossen Werth der Serumprobe zur Entscheidung der Frage, ob Flecktyphus oder Typhus abdominalis vorliegt. Eine solche Feststellung ist in manchen Fällen schwierig und praktisch jedenfalls von Bedeutung für die einzuschlagende sanitätspolizeiliche Behandlungen der Erkrankungen.

Bemerkenswerth ist aber, dass unter 24 Fällen von Abdominaltyphus 9 derartige leichte oder solche mit atypischem Verlauf waren, dass nach einer Mittheilung der behandelnden Aerzte selbst aus der Beobachtung der ganzen Erkrankung nur eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose gestellt werden konnte, die einigermassen bestimmt dadurch wurde, dass die Leute mit den klinisch klaren Typhusfällen zusammen gearbeitet hatten und zusammen erkrankt waren.

[1] Es ist übrigens sehr gut möglich, derartige Blutuntersuchungen bei geeigneter Vorbereitung sogleich an Ort und Stelle auszuführen. Da mir der Auftrag ertheilt war, die Feststellung möglichst zu beschleunigen, hatte ich die zur Untersuchung nothwendige frische Typhuscultur an der eigenen Körperwärme während der Hinreise zur Entwickelung gebracht, so dass die Untersuchung sogleich in Laurahütte vorgenommen werden konnte.



7. Im October 1898 wurde ich von der Invaliditäts-Versicherungsanstalt zu Breslau zur Abgabe eines zweiten Gutachtens in einer Invaliditätssache M. ersucht.

Bei dem vor einigen Wochen von einem anderen Arzte abgegebenen Gutachten war bei dem etwa 55 Jahre alten Manne kein bestimmter Befund vorhanden gewesen, der zur Diagnose der Invalidität berechtigte. M. hatte über Mastdarmvorfall geklagt, und war die Aufnahme in ein Krankenhaus vorgeschlagen.

Die bei meiner Begutachtung genau aufgenommene Anamnese ergab, dass M. bis vor 4 Monaten voll arbeitsfähig gewesen war. Dann war er einige Tage mit Durchfall erkrankt und musste 6 Wochen zu Bett liegen. Seit dieser Zeit hatte er sich nicht mehr erholt.

Bei der Untersuchung ausser mässigem Emphysem nichts Auffallendes nachweisbar. Dagegen Reaction des Blutserums bei 1:1000 noch deutlich positiv.

Diagnose demnach: Verzögerte Reconvalescenz nach Typhus.

8. A. aus K., ca. 40 Jahre alt, erkrankte Ende Juli 1899 an Typhus. Genauere Feststellung ergiebt, dass seine 4jährige Tochter ca. 3 Wochen vor seiner Erkrankung 8 Tage zu Bett gelegen, nachdem sie sich die Woche vorher schon herumgeschleppt hatte. Der behandelnde Arzt hatte den Verdacht auf Typhus; da aber sonst keine bestimmten Erscheinungen, keine Milzschwellung bei dem Kinde vorhanden war, auch Durchfall fehlte und die Erkrankung so schnell vorüberging, wurde der Fall nicht weiter beachtet. Das von dem Kinde am 7. IX. ca. 10 Wochen nach der Erkrankung entnommene Blut zeigte in der Verdünnung von 1:60 deutlich sofort bemerkbare Reaction.[1]

Um meine Beobachtungen zusammen zu fassen, so hat sich aus denselben ergeben, dass während der amtlichen Thätigkeit der letzten 2 Jahre, seit September 1897, von 84 gemeldeten Typhusfällen 22 solche waren, die nach dem klinischen Bilde allein als typhusverdächtig bezeichnet werden mussten, bei welchen aber mit Hülfe der Widal'schen Reaction die Diagnose gesichert werden konnte. Bei zwei klinisch diagnosticirten Typhusfällen, die am 10. Tage und in der 5. Woche ad exitum kamen,

[1] Während der Correcturbogen vorliegt, geht mir durch Kreisphysikus Hoppe-Gleiwitz eine weitere für die Verbreitung des Typhus ebenfalls recht bezeichnende Beobachtung zu: Anfang Juli d. J. kam nach Gleiwitz ein Mann aus Mexico und legte sich 2 Tage nach seiner Ankunft zu Bett. Diagnose „gastrisches Fieber". Im Zeitraum von 5 Wochen wurden unter denselben Erscheinungen drei Leute durch Contactinfection krank, die in nahem Verkehr mit dem erst Erkrankten gestanden hatten. Als Quelle der Infection ein Brunnen wahrscheinlich. Schliessung desselben. Mittheilung an die Aerzte und Feststellung von weiteren 5 Typhusfällen innerhalb 6 Tagen im Bereiche desselben Brunnens. Darunter ein Kind, das mit Milzschwellung, Roseola, Diazoreaction und Widal die Schule besucht hatte. Die schnellste Feststellung und Aufklärung des Zusammenhanges wird möglich bei Anwendung der Urin- und Blutuntersuchung.



war eine Reaction nicht festzustellen, obgleich in dem sich länger hinziehenden Falle wiederholte Untersuchungen vorgenommen waren. Ausserdem ist es gelungen, durch die Spätreaction in 14 Fällen den Nachweis zu führen, dass Typhus bestanden hat, ohne dass die Erkrankungen gemeldet und unter sanitätspolizeiliche Controle gestellt sind.

Unter im Ganzen 98 Erkrankungen, die als Typhus erkannt sind, hat demnach in 36 Fällen erst die Widal'sche Reaction zu einer richtigen Diagnose der Erkrankung geführt und zur Feststellung ihrer specifischen Infectiosität. Wenn man der Auffassung beitritt, dass die sogen. gastrischen Fieber leichte Formen von Typhus sind, so stimmen die von mir gefundenen Zahlen überein mit der Statistik der Militärlazarethe. Auch dort war in 25 bis 30 Procent eine sichere Diagnose nach dem klinischen Bilde allein nicht möglich.

Die Statistik der Militärlazarethe und meine eigenen Beobachtungen berechtigen unter Berücksichtigung der sonstigen Verhältnisse zu der Behauptung, dass bei der heutigen Handhabung des Meldewesens mindestens 50 Procent aller Typhuserkrankungen nicht gemeldet werden und ohne jede sanitätspolizeiliche Controle bleiben.

Zu ganz anderem Resultate gelangt man noch, wenn die muthmassliche Anzahl der vorgekommenen Erkrankungen nach der Statistik der Todesfälle berechnet wird. Nach dem Bericht über das Sanitätswesen des Preussischen Staates für die Jahre 1892 bis 1894 sind in den Bezirken Marienwerder und Königsberg etwa $^1/_5$, in Potsdam $^1/_7$, in Gumbinnen $^1/_8$, in Frankfurt kaum $^1/_{17}$ aller Typhusfälle gemeldet.

Bei der Schilderung von Typhusepidemieen[1] sehen wir in der Regel dieselben Verhältnisse. Entweder ist ein bestimmter Fall nicht festzustellen, auf den das Entstehen der Epidemie zurückgeführt wird, oder es handelt sich um leichte und zweifelhafte Erkrankungen, deren Charakter nicht recht erkannt ist.

Die Bekämpfung des Abdominaltyphus allein von allgemeinen hygienischen Gesichtspunkten reicht für kleine Städte und für das platte Land

[1] Aus den letzten Jahren erwähne ich wegen der bestimmteren Feststellung des Zusammenhanges mit leichten nicht erkannten Erkrankungen nur die Epidemie im Kreise Strelno (*Sanitätswesen des Preuss. Staates für das Jahr 1892*, S. 89); im Lehrerseminar Münsterberg (*ebenda*, S. 98); die Typhusepidemie in Altenburg bei Naumburg a/S. (*Zeitschrift für Med.-Beamte*, 1897, S. 573); die Milchepidemie in Minden (*ebenda*, S. 580). Auch bei der letzten grossen Epidemie im Stadtkreise Beuthen O/S. im Jahre 1897 war es durch die dortigen Beobachtungen wahrscheinlich, dass leicht erkrankte Arbeiter, deren Typhus nicht erkannt war, die Quellen der städtischen Wasserleitung in der Carsten-Centrumsgrube verunreinigt hatten und von dort die Epidemie sich über Beuthen und ganz Schlesien verbreitet hatte.

nicht aus, ist hier überhaupt in diesem Sinne nicht möglich. In grossen Städten sind prophylaktische Maassregeln gegenüber Abdominaltyphus leicht durchführbar. Canalisation und eine gut überwachte centrale Trinkwasserversorgung schützt das Gemeinwesen fast sicher gegen das Entstehen von Typhusepidemieen.

Anders in der Bevölkerung des flachen Landes. Eine Reinhaltung von Boden und Wasser ist hier nicht durchzuführen. Ausserhalb der Grossstädte können wir, ohne erhebliche Belästigung der Bevölkerung, nur weitere Erfolge erreichen, wenn wir der Einzelerkrankung unsere Aufmerksamkeit zuwenden und dafür sorgen, dass all' die Fälle, die infectionsfähig sind, als solche erkannt und unter sanitätspolizeiliche Controle gestellt werden.

Die Durchführung dieser Forderung ist aber nur möglich, wenn die Verpflichtung besteht, jeden typhusverdächtigen Fall zu melden. So schwierig die Diagnose Typhus allein aus dem klinischen Bilde oft ist, darüber, ob ein Erkrankungsfall den Verdacht auf Typhus erweckt, wird der Sachverständige bei Berücksichtigung der Anamnese neben der Untersuchung niemals zweifelhaft sein. Da fast jeder, auch leicht an Typhus Erkrankte sich für eine gewisse Zeit so matt und elend fühlt, dass er das Bedürfniss hat, einen Arzt aufzusuchen, so kann man sich der Hoffnung hingeben, dass auf diese Weise die allermeisten Typhuserkrankungen wirklich der sanitätspolizeilichen Controle zugänglich werden.

Die Ausdehnung der Meldepflicht auf typhusverdächtige Fälle ist jedoch, wenigstens in den alten preussischen Provinzen, im Gebiete des Regulativs rechtlich nicht zulässig. Die für die Auslegung der Landesgesetze in Preussen massgebende Behörde ist das Kammergericht, das in mehrfachen Entscheidungen der letzten Jahre die Ansicht ausgesprochen hat, dass die Frage der Anzeigepflicht durch das Regulativ vom Jahre 1835 erschöpfend geregelt ist. Darüber hinausgehende Bestimmungen können somit als gültig nicht anerkannt werden. Da nach dem Regulativ nur solche verdächtige Fälle ansteckender Erkrankungen meldepflichtig sind, die „plötzlich auftreten", kann die Forderung, dass typhusverdächtige Fälle gemeldet werden, nach Lage der Sache nicht gestellt werden.

Der erste Schritt für eine Bekämpfung des Typhus, die dem heutigen Standpunkte unserer Kenntniss Rechnung trägt, ist demnach die Beseitigung des Regulativs, dessen Aufhebung ja auch aus anderen Gründen, wie die politischen Zeitungen mittheilen, schon für die nächste Zeit geplant ist.

Der Entwurf zu dem Reichsseuchengesetz vom Jahre 1894 nahm zwar eine Bestimmung, nach der auch verdächtige Fälle vom Abdominaltyphus zu melden wären, nicht in Aussicht.



Die Forderung der Meldung verdächtiger Fälle war aber auch damals nicht berechtigt, weil es praktisch nicht möglich war, aus den verdächtigen Fällen die infectionsfähigen Typhuserkrankungen zu sondern. Nachdem wir aber in dem letzten Jahre gerade in der Diagnose des Abdominaltyphus um ein Bedeutendes vor wärts gekommen und ein für praktische, sanitätspolizeiliche Zwecke geeignetes Mittel besitzen, verdächtige Fälle von Typhus wirklich in ihrer Bedeutung zu erkennen, ist die Forderung, solche Fälle zu melden, auch sachlich begründet.

Zur Feststellung, ob in einem solchen Falle Typhus wirklich vorliegt, ist die Untersuchung des Blutes nothwendig. Der praktische Arzt ist nicht in der Lage, diese Untersuchungen auszuführen, und auch die Ausführung durch den Kreisarzt wird in der Regel nicht angänglich sein. Denn für alle solche Arbeiten ist eine fortlaufende Thätigkeit, wie sie das Material eines Kreises nicht bietet, nothwendig, um die Sicherheit der Diagnosestellung zu gewährleisten.

Es ist daher für die Ausführung der Blutuntersuchungen die Einrichtung besonderer Untersuchungsämter erwünscht, wie sie auch aus anderen Gründen sich für sanitätspolizeiliche Zwecke als nothwendig erweisen. Zur Zeit werden derartige Untersuchungen zum Theil von den Universitätsinstituten ausgeführt. Aber abgesehen davon, dass diese Institute ihrer Bestimmung nach Unterrichtszwecken und der Fortbildung der Wissenschaft dienen, fehlt auch der lebendige Zusammenhang zwischen diesen Instituten und den für die Durchführung sanitätspolizeilicher Maassnahmen vorhandenen Verwaltungseinrichtungen. Allein bei einer Einrichtung, die die Untersuchungsämter in directe Abhängigkeit von dem zuständigen Regierungs-Medicinalrath setzt, ist ein solcher Zusammenhang gegeben. Unter Leitung der Medicinalräthe am Sitz der Regierung stehende Untersuchungsämter werden im Stande sein, im Uebrigen, und auch in Bezug auf die Bekämpfung des Abdominaltyphus eine ausserordentlich rege und fruchtbringende Thätigkeit zu entfalten.

Ihnen beigegebene in Laboratoriumsarbeit geschulte Assistenten würden zugleich in anderer Beziehung zur Entlastung der Medicinalräthe dienen und würden später als Kreisärzte, besonders vorbereitet, im Interesse des Medicinalwesens verwerthet werden können.

Die Ausdehnung der Untersuchungen auf grössere Bevölkerungskreise ist nur möglich, wenn wenigstens für jeden Regierungsbezirk eine derartige Untersuchungsstelle vorgesehen wird.

Die Bekämpfung des Abdominaltyphus ist seiner verhältnissmässig geringen Infectiosität wegen besonders aussichtsvoll. Sie ist für die Morbidität und Mortalität der Bevölkerung von viel grösserer Bedeutung als die



Abwehr einer Choleraepidemie; denn der Typhus gehört zu den bei unendemischen Erkrankungen, die die Bevölkerung Jahr aus Jahr ein heimsuchen.

Bei der letzten Choleraepidemie der Jahre 1892 bis 1894 sind in Deutschland ungefähr 20 000 Menschen an Cholera erkrankt und 9000 gestorben. An Abdominaltyphus sterben allein in Preussen jährlich 6 bis 7000 Menschen. Nach dem Bericht über das Sanitätswesen des preussischen Staates während der Jahre 1889 bis 1891 betrug die Typhussterblichkeit im Regierungsbezirk Königsberg 6 bis 13 Proc. der Erkrankungen. Man wird annehmen können, dass in Deutschland jährlich etwa 9 bis 10 000 Menschen an Typhus sterben und 100 000 an schwerem Typhus erkranken. Da es sich im Gegensatz zu den anderen einheimischen acuten Infectionskrankheiten bei Typhus in der Mehrzahl um Leute im erwerbsfähigen Alter handelt, die Wochen und Monate lang krank sind, so bedeutet das, abgesehen von dem Verlust an Menschenleben, eine grosse Einbusse an Arbeits- und Capitalkraft, die für die einzelnen Familien besonders fühlbar, aber auch für die Gesammtheit von nicht zu unterschätzender Bedeutung ist.

Bei der Prophylaxe des Abdominaltyphus handelt es sich um praktisch wirklich erreichbare Ziele. Der Typhus ist die vermeidbarste aller Infectionskrankheiten. Eine Bekämpfung dieser Erkrankung, die sich neben der Beseitigung localer Missstände die Feststellung und Isolirung des Einzelfalles zur Aufgabe macht, wird zwar nicht in den ersten Jahren, aber in verhältnissmässig kurzer Zeit auch von directen wirthschaftlichen Erfolgen für das Staatswesen begleitet sein.

Der sogen. Xerosebacillus und die ungiftigen Löffler'schen Bacillen.[1]

Von

Dr. med. **Fritz Schanz**
Augenarzt in Dresden.

Dass der sogen. Xerosebacillus nicht der Erreger der Xerose ist, ist jetzt allgemein anerkannt, und zwar wurde dies dadurch bewiesen, dass man zeigte, dass dieser Bacillus zu den regelmässigsten Bewohnern des Bindehautsackes gehört, so dass eine so seltene Krankheit wie die Xerose unmöglich auf einen so verbreiteten Mikroorganismus zurückgeführt werden kann.

Die erste Arbeit, welche seine Pathogenität aus diesem Grunde bestritt, war die von Schleich im Jahre 1884, die durch Fränkel und Franke, Sattler u. A. Bestätigung erfuhr. Der Diphtheriebacillus war damals noch nicht bekannt. Die erste Publication Löffler's über denselben stammt aus demselben Jahre wie die Schleich'sche Arbeit. Die erste Publication über den Pseudodiphtheriebacillus von Hoffmann erfolgte im Jahre 1887, als der Xerosebacillus schon allgemein seiner Pathogenität entkleidet war.

Der Xerosebacillus hatte damit für die Ophthalmologen viel an Interesse verloren, und so mag es gekommen sein, dass seine Aehnlichkeit mit dem Diphtherie- und Pseudodiphtheriebacillus nicht beachtet wurde. Erst nach den Untersuchungen von Ernst und Neisser über die Polkörner im Xerosebacillus, die im Jahre 1888 erschienen, wurde man auf diese Aehnlichkeit aufmerksam, und Löffler liess sich Culturen zum Vergleich mit dem Diphtheriebacillus schicken, er überzeugte sich sowohl von deren Formähnlichkeit als auch von den constanten culturellen Unter-

---

[1] Bei der Redaction eingegangen am 7. Juli 1898.

schieden; mit den Diphtheriebacillen gehören sie nach seiner Ansicht in eine Gruppe oder natürliche Familie. „Sie bieten bei genauem Vergleiche kleine, aber constante morphologische und culturelle Verschiedenheiten dar.“ Diese nur in wenig Zeilen erörterte Aehnlichkeit der Xerose- und Diphtheriebacillen fand in der Folge keine Beachtung.

Erst im Jahre 1893 berührte Carl Fränkel die Aehnlichkeit dieser Mikroorganismen. Er hatte bei einer Untersuchung mit Prof. Uhthoff im Conjunctivalsack Löffler'sche Bacillen von geringer Giftigkeit gefunden und spricht dabei die Vermuthung aus, dass diese mit den Xerosebacillen identisch sein könnten. Er sagte: „Ich kann mich der Vermuthung nicht erwehren, dass die von verschiedenen Forschern, wie Kuschbert und Neisser, Fränkel und Franke, Schreiber, Fuchs u. s. w. als Xerosebacillen beschriebenen, übrigens von den genannten Untersuchern nicht oder nicht mehr als eigentliche Ursache der Xerose angesprochenen Bakterien auch eben die „Pseudodiphtheriebacillen“ gewesen sind. Allerdings vermag ich meine Anschauung nur auf die Schilderungen und Abbildungen zu gründen, welche die eben erwähnten Arbeiten von Mikroorganismen geben, da ich über Culturen zum Vergleiche nicht verfüge.“

Diese beiden kurzen Notizen, in welchen die Aehnlichkeit des Xerose- und Pseudodiphtheriebacillus erwähnt wurde, waren mir unbekannt, als ich im Jahre 1894 einen Fall von Xerose mit Keratomalacie in Behandlung bekam. Ich hatte Anfangs kein weiteres Interesse an einer bakteriologischen Untersuchung, da ich schon früher drei derartige Fälle eingehend untersucht hatte[1] und in Betreff des Xerosebacillus nur die Ergebnisse der früheren Untersuchungen bestätigen konnte. Da ich meinte, dass einem hiesigen Collegen, der sich viel mit bakteriologischen Untersuchungen beschäftigt, an dem Besitz einer Xerosecultur gelegen sein könnte, so benachrichtete ich denselben von diesem seltenen Fall und stellte ihm Untersuchungsmaterial zur Verfügung. Am folgenden Tage theilte er mir telephonisch mit, dass es sich in diesem Falle nicht um Xerose, sondern um Diphtherie handele, da sich in den Culturen massenhaft Diphtheriebacillen entwickelt hatten. Da eine Verwechslung des Krankheitsbildes Xerose und Diphtherie meinerseits ganz ausgeschlossen war, so konnte der Irrthum nur an der bakteriologischen Diagnose liegen. Erst durch diese vermeintliche Verwechselung des Xerose- mit dem Diphtheriebacillus wurde ich auf die Aehnlichkeit beider Mikroorganismen aufmerksam und sagte mir, dass einer solchen Aehnlichkeit auch eine praktische Bedeutung zukommen müsse. Dies bestimmte mich, einen Vergleich zwischen beiden Mikroorganismen anzustellen.

[1] *Archiv für Augenheilkunde.* Bd. XXV.



In dem Laboratorium jenes Collegen standen mir Diphtheriebacillen von Hunderten von Diphtheriefällen zur Verfügung, und es war mir ein Leichtes, mich von dem wechselnden Verhalten der echten Diphtheriebacillen zu überzeugen. Es war nicht schwer, aus dieser grossen Collection von Diphtheriebacillen verschiedener Herkunft auch Bacillen herauszufinden, die sich in Allem mit meinem Xerosebacillus deckten.

Der Pseudodiphtheriebacillus war damals, obgleich Löffler und Hoffmann angegeben hatten, dass er häufig in der Mundhöhle vorkommt, noch ziemlich unbekannt. Escherich hatte, wie er in seiner in dem selben Jahre erschienenen Monographie angiebt, ihn erst 12 mal bei 500 Einzeluntersuchungen gefunden. Wenn man die anderen Arbeiten liest, welche auch noch aus den nächsten Jahren statistisches Material über das Vorkommen der Diphtheriebacillen bringen, so findet man über das Vorkommen von Pseudodiphtheriebacillen entweder gar keine Angaben oder so niedere Zahlen, dass jetzt wohl ohne Zweifel feststeht, dass man damals ihn entweder übersehen oder als Diphtheriebacillus angesprochen hat.

Ich versuchte nun auch Culturen des Pseudodiphtheriebacillus zu finden. Es hielt nicht schwer, auch Bacillen zu finden, die sich in Allem mit der von Hoffmann und Löffler gegebenen Beschreibung deckten, und solche Bacillen stammten von Fällen, bei denen die Aerzte, die das Material eingesandt, aus dem klinischen Bilde schon die Diphtherie diagnosticirt hatten. Einige Prüfungen auf die Giftigkeit zeigten auch, dass solche Bacillen höchst giftig sein konnten. Damit war für mich erwiesen, dass der echte Diphtheriebacillus in seinem morphologischen und culturellen Verhalten ziemliche Verschiedenheiten zeigt, dass es echte Diphtheriebacillen giebt, die, wenn man von der Giftigkeit absieht, genau auf das Schema für die Pseudobacillen nach Hoffmann und Löffler passen. Mein Xerosebacillus deckte sich mehr mit den Beschreibungen des echten Bacillus als mit denen des Pseudobacillus. Ich kam in meiner damaligen Untersuchung[1] zu dem Schlusse, dass die morphologischen und culturellen Unterschiede zwischen Pseudo- und echtem Diphtheriebacillus nicht aufrecht erhalten werden können, dass wir nur von giftigen und ungiftigen Löffler'schen Bacillen sprechen dürfen, und dass der Xerosebacillus als ein ungiftiger Löffler'scher Bacillus angesehen werden müsse.

Diese im Jahre 1894 von mir aufgestellte Behauptung ist vielfach umstritten worden. Als alle von Hoffmann und Löffler aufgestellten Unterscheidungsmerkmale nicht mehr gehalten werden konnten, hatte man

[1] *Sitzungsberichte der Gesellschaft für Natur- u. Heilkunde zu Dresden.* 1894 bis 1895. — *Deutsche med. Wochenschrift.* 1894. Nr. 49. — *Berliner klin. Wochenschrift.* 1896. Nr. 12.



bald neue, wie man glaubte, zweifellose Unterschiede aufgefunden, C. Fränkel hatte die Verzweigungen beim echten Diphtheriebacillus gefunden und als charakteristisch bezeichnet, Spronk glaubte mittels des Heilserums die Trennung durchzuführen, M. Neisser suchte das frühzeitige Auftreten der Ernst'schen Körner für die Differenzirung zu verwenden. Es war mir möglich zu zeigen, dass alle drei Unterscheidungsmerkmale trügerisch.[1] Meine Ansicht hat jetzt Bestätigung erfahren durch Löffler selbst, der auf dem Congresse von Madrid — indem er meine Arbeiten citirte — erklärte, „dass man als Diphtheriebacillus nur denjenigen Mikroorganismus bezeichnen kann, der das specifische Diphtheriegift zu erzeugen im Stande ist, welcher weiterhin in specifischer Beziehung zum Behring'schen Diphtherie-Antitoxin steht. Die morphologischen Kriterien, auch die in neuerer Zeit von Neisser angegebene Körnchenfärbung hat keine specifische Bedeutung für die Erkennung des echten Diphtheriebacillus. Kraus, Spronk, Dunbar vertreten diese Anschauung auf Grund ihrer Untersuchungen, welche widerspruchslos anerkannt wird.[2] Da Löffler hier selbst die früher von ihm angegebenen Unterschiede zwischen diesen beiden Bakterien aufgegeben hat, so hat damit ein Theil meiner obigen Behauptung Bestätigung erfahren.

Der zweite Theil jener Behauptung, dass der Xerosebacillus nichts anderes ist als ein ungiftiger Löffler'scher Bacillus, ist in neuerer Zeit angefochten worden, und dieser Umstand veranlasst mich, nochmals diese Frage zu erörtern.

Bevor ich darauf eingehe, möchte ich genau angeben, was ich unter Xerosebacillus verstehe. Es ist dieser Name schon als Sammelname für die in der Bindehaut lebenden diphtherieähnlichen Bakterien gebraucht worden von Forschern, die die Identität dieser hier erwähnten Bakterien noch bestreiten. Meiner Ansicht nach muss, so lange die Beziehungen dieser einzelnen Bakterien noch strittig, der Ausdruck Xerosebacillus gewahrt bleiben für die Bacillen, die sich bei der Xerose finden, und nur für die, welche mit diesen völlig identisch sind. Ich werde im Folgenden unter Xerosebacillen nur solche Bakterien verstehen.

Ueber das Verhältniss der Xerose- zu den Diphtheriebacillen haben sich geäussert: Peters, Uhthoff, Franke, Axenfeld und Heiners-

[1] Die Schnelldiagnose des Löffler'schen Diphtheriebacillus. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1897. Nr. 3. — Zur Differentialdiagnose des Diphtheriebacillus. *Ebenda.* 1897. Nr. 50. — Ueber den Diphtheriebacillus. *Münchener med. Wochenschrift.* 1898. Nr. 11.

[2] *Berliner klin. Wochenschrift.* 1898. Nr. 16. S. 367.



dorff. Peters[1] hat 16 verschiedene Culturen von diphtherieähnlichen Mikroorganismen des Bindehautsackes untersucht und theilt in allen Punkten meine Auffassung. Uhthoff hat voriges Jahr auf dem internationalen Aerztetag in Moskau die M. Neisser'sche Färbung als ein zuverlässiges Unterscheidungsmittel zwischen dem echten Diphtheriebacillus und den harmlosen, diphtherieähnlichen Conjunctivalschmarotzern erklärt. Schon damals habe ich die Beweiskraft dieser Methode bezweifelt, und mittlerweile ist es mir möglich gewesen, an der Hand der ersten Ernst'schen Arbeit über diese Körner den Beweis zu erbringen,[2] dass auch der Xerosebacillus in den ersten 24 Stunden solche Körner in ansehnlicher Menge bildet. Ferner habe ich gezeigt, dass das frühe Auftreten der Ernst'schen Körner bei den von Diphtheriefällen gezüchteten Bacillen, selbst wenn dies ganz einwandsfrei nachgewiesen wäre, doch nicht dazu berechtigen würde, daraus Artunterschiede abzuleiten, da es sehr wohl denkbar wäre, dass bei einem Bacillus, der eine Zeit lang auf seinem besten natürlichen Nährboden gewachsen ist, sich Lebensvorgänge wie diese Körnchenbildung rascher abspielen als bei einem Bacillus, der so günstige Lebensbedingungen nie gefunden. Dazu kommt, dass die Neisser'sche Färbung noch die Schwierigkeiten der Diagnose nicht beseitigt, sondern nun verschiebt, wie ich dies in mehreren Arbeiten gezeigt habe.[3] Viele Arbeiten, vor allen diejenigen zur Begründung der Serumtherapie, haben zur Voraussetzung einen Parallelismus zwischen Menschen- und Thierpathogenität. M. Neisser bestreitet diesen Parallelismus; in seinen Tabellen finden sich als echte Diphtheriebacillen Bacillen aufgeführt, die sich als vollständig avirulent erwiesen, die also nicht im Stande waren, das specifische Diphtheriegift zu erzeugen. Neisser stellt sich damit im Gegensatz zu Löffler, der als Diphtheriebacillen diejenigen Mikroorganismen bezeichnet, die im Stande sind, das specifische Diphtheriegift zu erzeugen und die neutralisirt werden durch das specifische Diphtherieantitoxin.[4] Auch Franke hatte in Moskau die Neisser'sche Färbung als beweisend bezeichnet, und auch in seiner letzten Publication[5] giebt er an, dass er die Ergebnisse der Neisser'schen Untersuchung lediglich bestätigen müsse. In Moskau hatte er sich auch dahin ausgesprochen, dass der Xerosebacillus mit gewissen Formen des Pseudodiphtheriebacillus identisch

[1] *Sitzungsberichte der niederrheinischen Gesellschaft für Natur- u. Heilkunde zu Bonn.* 1895.

[2] *Münchener med. Wochenschrift.* 1898. Nr. 11.

[3] *Münchener med. Wochenschrift.* 1898. Nr. 11. — *Wiener med. Presse.* 1898.

[4] Löffler's Definition des Diphtheriebacillus. *Hygienische Rundschau.* 8. Jahrg. S. 763.

[5] *Münchener med. Wochenschrift.* 1898. Nr. 15.



sei. Bei der in der Discussion kurz bemessenen Zeit war es ihm nicht möglich, eingehender seine Stellung zu dieser Frage zu erörtern. Da ich jene Bemerkung mehrmals citirte, so sah er sich veranlasst, seinen Standpunkt mir gegenüber zu präcisiren. Franke war es neuerdings[1] wieder möglich, einen Fall von Xerose zu untersuchen, und dabei konnte er die Xerosebacillen von den „Pseudodiphtheriebacillen des Auges" unterscheiden, während sie den „Pseudodiphtheriebacillen des Rachens" sehr nahe stehen, vielleicht gar mit ihnen identisch sein sollen. Darnach unterscheidet Franke zwischen „Pseudodiphtheriebacillen des Auges" und „Pseudodiphtheriebacillen des Rachens". Für meine Beweisführung kommt es nicht darauf an, ob es im Bindehautsack noch dem Xerosebacillus ähnliche „Pseudodiphtheriebacillen des Auges" giebt, für mich kommt es nur darauf an, zu zeigen, dass die bei Xerose vorkommenden Bakterien mit den Pseudodiphtheriebacillen des Rachens identisch sind und von diesen sagt Franke: „Beide Formen stehen sich wesentlich nahe, sind vielleicht gar identisch." Die Franke'sche Untersuchung ist also eine Stütze meiner Behauptung.

Am entschiedensten gegen meine Auffassung hat sich Axenfeld ausgesprochen in seinem Aufsatz: Wieweit sind die sogen. Xerosebacillen der Conjunctiva mit den Hoffmann-Löffler'schen Pseudodiphtheriebacillen des Rachens identisch?[2] Ich habe in meiner Entgegnung[3] mich darauf beschränkt, zu zeigen, dass ein Pseudodiphtheriebacillus mit den Merkmalen, wie sie Hoffmann und Löffler angaben, nicht mehr existirt. Da damit der eine Theil seines Vergleiches nichtig, war auch der ganze Vergleich hinfällig. Axenfeld hat darauf mir entgegnet, dass er, wie in seiner ersten Erwiderung zu lesen, die Xerosebacillen nicht aus der grossen Gruppe der Pseudobacillen herausgelöst, sondern nur mit den nahen Verwandten, den von Hoffmann und Löffler definirten Pseudodiphtheriebacillen des Rachens, verglichen und die Unterschiede betont habe. Da der von Hoffmann und Löffler definirte Pseudodiphtheriebacillus nicht mehr existirt, da Löffler selbst die angegebenen Unterschiede nicht mehr aufrecht erhält, ist meiner Ansicht nach jeder Vergleich dieser beiden Mikroorganismen auch als Spielarten einer Familie hinfällig.

Heinersdorff, ein Schüler Uhthoff's, suchte auch mittels der Neisser'schen Färbung diese Bacillen zu trennen. Ein neues Unterscheidungsmerkmal hat er nicht gebracht.

Darnach sind also alle Anfechtungen, welche der zweite Theil meiner obigen Behauptung erfahren, hinfällig, und ich kann hier nochmals wieder-

[1] *Münchener med. Wochenschrift.* 1898. Nr. 16.
[2] *Berliner klin. Wochenschrift.* 1898. Nr. 9
[3] *Ebenda.* 1898. Nr. 16.



holen, dass der **Xerosebacillus nichts anderes ist als der ungiftiger Löffler'scher Bacillus.**

Der ungiftige Löffler'sche Bacillus ist ein ganz verbreiteter Luftbacillus, der sich auf der Mundschleimhaut fast jedes zweiten Menschen nachweisen lässt, der jetzt so ziemlich bei allen Affectionen, wo die entzündlichen Herde mit der Luft in Berührung kommen, beschrieben worden ist. Ich will nur einige aufzählen, von den diphtherieähnlichen Erkrankungen sehe ich dabei ab, man hat ihn gefunden: bei Ozaena, bei scrophulösen Gesichtsekzemen, bei Mittelohrkatarrhen, in Vaccinepusteln, im Scheidensecret, in Chankergeschwüren, in Unterschenkelgeschwüren, im Empyemeiter, in der Lunge diabetisch Tuberculöser, in der Lunge nicht diabetisch Tuberculöser, bei Lues pharyngis u. A. m. Welcher Grund kann uns bestimmen, die im Bindehautsack vorkommenden als etwas anderes anzusehen oder sie als eine besondere Spielart dieser Bacillen zu betrachten? Für mich giebt es keinen Zweifel, dass genau dieselben Bakterien von der Luft ebenso wie auf anderen der Luft ausgesetzten Flächen auch im Bindehautsack abgelagert werden. Die irrthümliche Auffassung, im Xerosebacillus etwas Besonderes vor sich zu haben, erklärt sich leicht aus der Seltenheit dieser Krankheit. Die meisten Untersucher berichten nur über einzelne Fälle; dass ich in einem Vierteljahr 3 Fälle zu untersuchen Gelegenheit hatte, war ein grosser Zufall. Bei der Untersuchung eines einzelnen Falles wird jeder Untersucher geneigt sein, die Eigenthümlichkeiten, die sein Bacillus zeigt, für charakteristisch zu halten, da er keine Gelegenheit hat, sich von der Variabilität, die dieser Bacillus zeigt, zu überzeugen. Er hält die Eigenthümlichkeiten seines Bacillus für constant und findet so natürlich Unterschiede zwischen ihn und den übrigen Löffler'schen Bacillen, die in ziemlich weiten Grenzen variiren. Aber der Xerosebacillus variirt genau wie die Löffler'schen Bacillen. Ich will dies an den drei letzten ausführlicher publicirten Fällen zeigen, an den Fällen von Axenfeld,[1] Franke[2] und den letzten von mir.[3]

Nach Axenfeld hat der Xerosebacillus auf allen Nährböden ein sehr langsames Wachsthum. Mein Xerosebacillus zeigte im Gegentheil kräftigeres Wachsthum als jene Eiweisscultur des Diphtheriebacillus, mit der ich meine vergleichende Untersuchung anfing. Franke sagt von seinem letzt untersuchten Bacillus: „Die Culturen wuchsen auf Blutserum entschieden kräftiger als seine früher beschriebenen, besonders aber kräftig auf Peptonagar," wo die Axenfeld'schen nur ein kümmerliches, sehr langsames,

[1] *Berliner klin. Wochenschrift.* 1898. Nr. 9.
[2] *Münchener med. Wochenschrift.* 1898. Nr. 16.
[3] *Berliner klin. Wochenschrift.* 1896. Nr. 12.



oft erst am 3. und 4. Tag deutlich sichtbares Wachsthum zeigten. Axenfeld fand, dass die Alkalescenz der Bouilloncultur beim Xerosebacillus sich nicht vermehrte, ich habe eine deutliche Säurebildung beobachtet, dasselbe berichtet Neisser, Franke fand stets alkalische Reaction. Bei Axenfeld blieb die Bouillon klar, es bildeten sich feine, kleine Flöckchen an der Wand und dem Boden des Gefässes, Franke, bei dessen erster Untersuchung die Bouillon im Allgemeinen klar blieb, bekam bei seiner letzten Untersuchung eine gleichmässige Trübung der Bouillon, ohne dass besonders an den Wänden festsitzende Flöckchen vorhanden waren. In meinem Fall war die Bouillon klar, die kleinen Colonieen sassen an der Wand des Gefässes und bildeten später einen Bodensatz.

Schon diese kurze Zusammenstellung zeigt, dass der Xerosebacillus in derselben Weise variirt, wie wir dies heute von den Löffler'schen Bacillen wissen, und ich glaube, dass durch diesen Nachweis der Variabilität der bei Xerose gefundenen Bakterien eine neue Stütze gewonnen ist für meine Behauptung, dass der Xerosebacillus nichts anderes ist als der ungiftiger Löffler'scher Bacillus, wie derselbe vielfach auf den der Luft ausgesetzten Schleimhäuten gefunden wird.



[Aus der Universitätskinderklinik am Charité-Krankenhause zu Berlin.]
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Heubner.)

Ein Fall von Allgemeininfection mit Influenzabacillen.

Von

Stabsarzt Dr. **Slawyk,**
Assistenten der Klinik.

Die Untersuchungen von R. Pfeiffer haben ergeben, dass der Influenzabacillus in den oberen Luftwegen localisirt ist. Von hieraus kann er gelegentlich in die Lungen herabsteigen und entzündliche Processe hervorrufen; es gelang Pfeiffer jedoch nicht, trotz gegentheiliger Beobachtung Canon's, den Influenzaerreger im Blut nachzuweisen. Thatsächlich scheint er auch nur sehr selten dort vorzukommen. Es sind nur wenige, einwandsfreie Beobachtungen veröffentlicht, in denen der Bacillus im Blut oder in anderen Organen — gewöhnlich in cerebro — nachgewiesen wurde. Solche Beobachtungen stammen namentlich von A. Pfuhl, ferner von Nauwerk, Fränkel u. A., sie machen kaum 20 Fälle aus.

Zu diesem spärlichen Material soll ein auf der Kinderklinik beobachteter Fall einen Beitrag liefern; er dürfte dadurch interessant sein, dass die Erkrankung sehr viel Aehnlichkeit mit Meningitis cerebrospin. epidem. darbot, jedoch bereits in vivo mit Hülfe der Lumbalpunction richtig als Allgemeininfection mit Inflnenzabacillen gedeutet werden konnte.

Zunächst sei die Krankengeschichte mitgetheilt:

Am 17. VII. 1899 wird der 9 Monate alte Arbeitersohn Hugo Sch. in die Klinik aufgenommen, er stammt von gesunden Eltern, hat 4 Monate Brust, dann die Flasche erhalten.



Vor 6 Tagen — am 11. VII. — erkrankte er plötzlich mit Fieber und Mattigkeit, am 12. VII. traten Krämpfe auf. Der Knabe verdrehte die Augen, schlug mit dem linken Arm um sich und war anscheinend bewusstlos; seitdem liegt er theilnahmslos mit weitgeöffneten Augen und starrem Blick da. Die Krämpfe wiederholten sich nicht, in den letzten Tagen zeigte sich Husten und Durchfall. Die Mutter entsinnt sich nicht, dass das Kind vor dem Krampfanfall an Husten oder Schnupfen gelitten habe.

Status: Kräftiger Knabe mit gut entwickelten Muskeln und ziemlich starkem Fettpolster. Liegt in activer Rückenlage da, wirft sich oft unruhig hin und her.

Sensorium anscheinend nicht benommen, Kind greift nach vorgehaltenen Gegenständen und spielt mit denselben, lässt jedoch rasch wieder davon ab.

Temperatur 39·2°, Puls 132, regelmässig, von ziemlich geringer Füllung und Spannung, Athmung 56, angestrengt.

Haut der Wangen fieberhaft geröthet, sonst blass und trocken; mässiges Oedem beider Fussrücken.

Sichtbare Schleimhäute gut gefärbt.

Kopf oval, wird stark nach hinten in die Kissen gebohrt gehalten Horizontalumfang 44 cm, Tubera frontalia et parietalia wenig vorspringend. Die grosse Fontanelle ist noch weit offen (4:4·5 cm); sie ist stark hervorgewölbt, so dass sie den Schädel geschwulstartig um mehr als 1 cm überragt. Die Sagittalnaht lässt sich 4 cm nach hinten verfolgen, die übrigen Nähte und die kleine Fontanelle sind geschlossen. Beklopfen des Kopfes verursacht lebhaftes schmerzliches Schreien.

Gesichtsausdruck leidend, ängstlich. Keine Lähmung oder Schwäche der mimischen Musculatur.

Lidspalten gleich weit, Augenbewegungen unbehindert, deutlicher Nystagmus, kein Strabismus, die Pupillen reagiren prompt auf Lichteinfall und beim Nahesehen. Augenhintergrund, auch von specialistischer Seite untersucht, normal.

Es besteht leichter Schnupfen. Lippen trocken, Zunge feucht, ohne Belag, Rachenorgane blass.

Hals kurz; es besteht intensive Nackenstarre, so dass es nur schwer gelingt, den Kopf nach vorn zu beugen; hierbei, sowie bei leichtem Beklopfen der Halswirbeldornfortsätze schreit das Kind lebhaft.

Die Nackendrüsen sind beiderseits bohnengross, ebenso eine Drüse in der linken Achselhöhle, die übrigen abtastbaren Drüsen sind nicht vergrössert. Stimme klar.

Brustkasten symmetrisch gebaut, geringer Rosenkranz. Ueber den Lungen voller lauter Klopfton und reichliches Giemen und Brummen. Geringer Husten.

Die Herzdämpfung reicht nach links etwas über die Mamillarlinie hinaus. Spitzenstoss im fünften Intercostalraum; erster Ton über der Spitze langgezogen, dumpf, übrige Töne rein.

Abdomen nicht aufgetrieben, percutorisch und palpatorisch ohne Abweichungen.



Milz vergrössert, deutlich fühlbar, Leber in gewohnten Grenzen.

Stuhl durchfällig, zerfahren, stark schleimhaltig.

Urin klar, ohne Eiweiss. Andeutung von Diazoreaction.

Extremitäten ohne Zeichen von Rachitis. Am rechten Handrücken besteht eine diffuse Anschwellung, welche von den Fingern bis über das Handgelenk hinausgeht; dieselbe zeigt geröthete Oberfläche, teigige Beschaffenheit und schmerzt bei Berührung. Das Handgelenk selbst scheint frei zu sein.

Die unteren Extremitäten sind activ und passiv leicht beweglich; die Patellarreflexe sind lebhaft, die übrigen Reflexe wie gewöhnlich.

Ord.: Eisblase auf dem Kopf.

Der weitere Krankheitsverlauf gestaltete sich folgendermassen:

18. VII. Schlaf leidlich. Kind am Morgen sehr unruhig, wirft sich hin und her, trinkt gierig.

Temperatur 37·3, Nachmittags 39·5. Puls 138, Respiration 54.

Allgemeinzustand unverändert.

Eine am Nachmittag vorgenommene Lumbalpunction ergiebt 3 ccm blutig gefärbte Flüssigkeit. Untersuchung derselben s. unten.

19. VII. Temp. 38·3 bis 38·4, Puls 138. Respiration schwankt zwischen 50 und 80.

Deutliche Parese des linken Facialis; fibrilläre Zuckungen in den Gesichtsmuskeln, Oedem der oberen Augenlider.

Pupillen mittelweit, prompt reagirend; ununterbrochener Nystagmus.

Die Vorwölbung der grossen Fontanelle hat noch zugenommen, deutliche Pulsation derselben. Haut über der Fontanelle geröthet, Fingerdruck hinterlässt eine Delle. Kopfvenen stark gespannt. Sensorium nicht erheblich beeinträchtigt, Kind fasst nach vorgehaltenen Gegenständen.

Sehr starke Nackenstarre. Schwellung am rechten Handgelenk unverändert.

Am Herzen der erste Ton langgezogen, unrein. Geringe Bronchitis, wenig Husten.

20. VII. Temp. 37·8 bis 39·6. Puls 138. Respiration 60. Kind heute stärker benommen, greift nicht mehr nach vorgehaltenen Gegenständen, schreit jedoch bei Berührungen. Gesichtsausdruck schmerzlich, angstvoll. Bulbi werden häufig starr nach oben gerichtet.

Am linken Malleolus ext. ist eine diffuse teigige Anschwellung von Thalergrösse aufgetreten. Haut über derselben geröthet. Die Anschwellung am rechten Handrücken anscheinend etwas kleiner.

2. Lumbalpunction — 15 ccm trübe Flüssigeit — übt auf das Befinden des Kindes keinen Einfluss aus.

21. VII. Temp. 38·5 bis 39·5. Puls 158. Respiration 54.

Incision am Malleolus ext. linkerseits; es entleert sich dünnflüssiger Eiter, 5 ccm. Zusammenhang mit Knochen oder Gelenk nicht zu constatiren.

Sonst Zustand unverändert.

22. VII. Temp. 39·5 bis 39·4. Puls 160. Respiration 90.

Kind unruhig, sehr empfindlich gegen Berührungen.



Tremor des linken Armes; spastische Erscheinungen in den oberen und unteren Extremitäten.

An der Innenseite des rechten Unterschenkels dicht unter dem Kniegelenk eine markstückgrosse, geröthete Anschwellung.

Extreme Spannung der grossen Fontanelle. Da die 2. Lumbalpunction ein Einsinken der Fontanelle und somit eine Entlastung des enormen Hirndrucks nicht veranlasst hat, wird heute eine Punction des linken Ventrikels vom linken äusseren Winkel der grossen Fontanelle aus vorgenommen. Es entleeren sich erst 3 ccm dicken, zähen, grünen Eiters, dann folgen beim Verschieben der Nadel 30 ccm trüber, seröser Flüssigkeit; aus der Stichöffnung quillt nach Herausnahme der Nadel ein Tropfen dicker grüner Eiter. Die Fontanelle sinkt ein, Verhalten des Kindes unverändert.

23. VII. Temp. 39·0. Puls 200. Respiration 100.

Kind heute tief benommen, tonisch-clonische Krämpfe. Exitus im Collaps.

Die Obduction ergab im Wesentlichen Folgendes: Mittelkräftiger Knabe. Am rechten Handgelenk, linken Fussgelenk und unter dem rechten Knie finden sich handtellergrosse, phlegmonöse Entzündungen. Die Gelenke an den ersten beiden Stellen zeigen geröthete, aufgelockerte Synovialhaut und sind mit trüber Flüssigkeit bedeckt. Eine Verbindung zwischen den Gelenken und den phlegmonösen Hautstellen besteht nicht. Das Herz ist stark gedehnt, das Muskelfleisch erscheint blass, die Klappen sind intact.

In den Lungen besteht geringe Röthung und Schwellung der Bronchialschleimhaut, in den Bronchien befindet sich Eiter. Milz vergrössert, blutreich. Nieren gross, trübe, Leber blutreich.

Bei Eröffnung der Schädelhöhle entleert sich eine Menge dicker, grüner, eitriger Flüssigkeit. Der Schädelgrund, die Hirnbasis und die beiden Hirnhälften sind überzogen mit einer zähen, festhaftenden, eitrigen Flüssigkeit bis zu 1 cm Dicke. Die Gehirnwindungen sind abgeflacht, die Blutleiter leer. Die Hirnhöhlen sind prall gefüllt mit einer trüben, dünnen Flüssigkeit, in welcher zahlreiche, dicke, grüne Brocken schwimmen. Die Gehirnsubstanz ist blass, wässerig durchtränkt, sonst ohne Abweichungen.

Bei der Aufnahme wurde die Diagnose auf Meningitis cerebrospinalis epidemica gestellt; hierfür sprach der acute Beginn, das Fieber, die Hirnsymptome, die starke Nackensteifigkeit und das Fehlen aller etwa für Tuberculose sprechenden Momente.

Zur Sicherstellung der Diagnose erfolgte am 18. VII. eine Lumbalpunction. Das Ergebniss überraschte insofern, als bei dem enormen Druck in der Kopfhöhle nur 3 ccm blutig-trüber Flüssigkeit entleert wurden. Auch die zweite Punction, welche am 20. VII. vorgenommen wurde, ergab nur 15 ccm trüben, dünnflüssigen Exsudats, dass beim Sitzen unter einem Anfangsdruck von 450 mm stand. Die geringe Menge entleerter Flüssigkeit, sowie das Gespanntbleiben der grossen Fontanelle liessen a priori darauf schliessen, dass die Communication zwischen Gehirn und

Rückenmark ungenügend sei, eine Annahme, welche bei der Obduction durch den zähflüssigen Eiter, der im Gehirn sich vorfand, bestätigt wurde.

Die Untersuchung des durch Lumbalpunction gewonnenen Exsudats ergab nun, dass es aus dünnem Eiter bestand; mikroskopisch fanden sich zahlreiche, polynucleäre Leukocyten und zwischen diesen, theilweise auch im Protoplasma derselben gelegen, zeigten sich zahlreiche kleine, wie Diplokokken aussehende Gebilde, welche nur mit starken Vergrösserungen als bipolar gefärbte, zarte Stäbchen erkannt werden konnten. Dieser überraschende Befund lenkte sofort die Aufmerksamkeit auf Influenzastäbchen. Auf Blutagar wuchsen denn auch zarte, nicht confluirende, homogene Colonieen, während blosser Agar steril blieb. Die aus den Culturen gewonnenen Bacillen waren schlank, zart, theilweise zu längeren Fäden ausgewachsen; sie färbten sich mit Carbolfuchsin, waren dagegen der Gram'schen Färbung nicht zugängig. Hr. Prof. Pfeiffer, der die Güte hatte, die Culturen nachzuprüfen, erkannte sie als solche an.

Interessant war die grosse Giftigkeit der Lumbalflüssigkeit; von dieser riefen 0·5 ^{ccm}, einem Meerschweinchen intravenös einverleibt, unter Krämpfen in 30 Minuten den Tod hervor. Eine 2 Tage alte Blutbouillon derselben Bacillen veranlasste dagegen den Exitus erst nach 3 Tagen.

Nachdem die Aetiologie der Meningitis erkannt war, liess sich leicht der Beweis bringen, dass die Influenzabacillen nicht nur im Centralorgan, sondern im ganzen Körper angesiedelt seien; so fanden sich im Eiter des am Malleolus ext. bestehenden Abscesses die Bacillen zahlreich vor und konnten gezüchtet werden; aus dem Blut, entnommen der Kuppe des linken Zeizefingers, wuchsen Influenzabacillen; im linken Gehirnventrikel, dessen Flüssigkeit am 23. VII. entleert wurde, wurden sie mikroskopisch in grossen Mengen beobachtet. Merkwürdiger Weise gelang es nicht, sie hieraus zu züchten, obgleich mehrfache Versuche gemacht wurden. Sie müssen wohl abgestorben gewesen sein, aus welchem Grunde war nicht ersichtlich. Schliesslich wurden postmortal aus dem Abscess am rechten Handrücken die Influenzabacillen gezüchtet, sowie mikroskopisch in Lungenschnitten gefunden; hier lagen sie meist in den feinsten Bronchien und Alveolen innerhalb von Eiterkörperchen. Im Nasensecret fanden sie sich nicht.

Aus dem Vorstehenden ergiebt sich, dass es sich um eine schwere Allgemeininfection mit Influenzabacillen gehandelt hat. Der ganze Körper des Kindes war von den Bacillen durchwuchert, am schwersten geschädigt erwies sich das Gehirn. Hier hatten sich dicke zähe Eitermassen gebildet, deren Entstehen dem Influenzabacillus zugeschrieben werden muss, da andere pathogene Keime fehlten.



Das Krankheitsbild wurde von der Meningitis beherrscht, welche unter den Erscheinungen der epidemischen verlief. Auffallender Weise blieb das Sensorium bis kurz vor dem Tode trotz des enorm gesteigerten Gehirndruckes wenig beeinträchtigt. Der Puls zeigte niemals Unregelmässigkeit und erreichte in seiner Frequenz nicht zu hohe Grenzen. Die Temperatur bot nichts Charakteristisches.

Die Eingangspforte der Krankheit liess sich nicht sicher nachweisen, dürfte vielleicht in den Lungen gelegen sein, da hier die Bacillen auf den freien Oberflächen gefunden wurden.



[Aus dem staatlichen hygienischen Institute zu Hamburg.]

Ueber die Einwirkung von Schimmelpilzen auf Arsen und seine Verbindungen.

Der Nachweis von Arsen auf biologischem Wege.

Von

Dr. **Rudolf Abel** und Dr. **Paul Buttenberg**
in Hamburg.

Die folgende Arbeit gliedert sich in zwei Theile: Dem Haupttheile, welcher sich mit dem Nachweise von Arsen und seinen Verbindungen unter Zuhülfenahme von Schimmelpilzculturen beschäftigt, geht ein einleitender Theil voraus, der die Rolle der Schimmelpilze bei der Entstehung von Arsenvergiftungen in Zimmern mit arsenhaltigen Wandbekleidungen bespricht. Es schien zweckmässig, diese letztere Frage, trotzdem sie heute hauptsächlich nur noch historisches Interesse hat, etwas ausführlicher zu erörtern, theils deshalb, weil eine zusammenfassende Darstellung derselben in der Litteratur bisher fehlt und die Beschaffung des Quellenmateriales nicht unerhebliche Schwierigkeiten hat, theils auch deshalb, weil die Erkenntniss, dass manche Schimmelpilze unter natürlichen Bedingungen aus festen Arsenverbindungen flüchtige entwickeln, den Anstoss dazu gegeben hat, sich dieser Organismen zum Nachweise von Arsen zu bedienen.

I. Die Rolle der Schimmelpilze bei der Entstehung von Arsenvergiftungen in Zimmern mit arsenhaltiger Wandbekleidung.

Dass die Bewohner von Räumen, deren Wände arsenhaltige Tapeten oder Anstriche tragen, der Gefahr einer Arsenvergiftung ausgesetzt sind, ist, nachdem es bereits früher gelegentlich vermuthet worden war, zum



ersten Male im Jahre 1839 von Gmelin (18) klar ausgesprochen und durch Beobachtungen belegt worden. Gmelin's Ausführungen gaben der badischen Regierung Veranlassung, vor der Verwendung arsenhaltiger Anstrichfarben und Tapeten durch Bekanntmachungen in den Jahren 1839 und 1844 öffentlich zu warnen (3). Regierungen anderer deutscher Staaten folgten diesem Beispiele, nachdem Mitte der vierziger Jahre den Beobachtungen Gmelin's entsprechende Erfahrungen von verschiedenen Seiten mitgetheilt worden waren. Speciell in Preussen wurde durch einen Ministerialerlass vom 3. Januar 1848 die Benutzung von grünen Arsenkupferfarben bei der Herstellung von Tapeten und Wandanstrichen verboten. Indessen schätzte man die von arsenhaltigen Wandbekleidungen drohende Gesundheitsgefährdung im Ganzen wohl nicht so hoch ein, wie sie es in Wahrheit verdient. Es lässt sich dies schon daraus folgern, dass ein Ministerialerlass vom 29. December 1854 in Preussen die Fabrikation arsenhaltiger Tapeten, wenn auch nicht für das Inland, so doch für das Ausland wieder gestattete; besonders aber lässt es sich aus dem Umstande entnehmen, dass es an einer genauen Ueberwachung des Umfanges, in welchem den erlassenen Vorschriften Genüge geschah, stets gemangelt hat, so dass denn allen Verboten und Warnungen zum Trotz die Verwendung arsenhaltiger Tapeten und Wandanstrichfarben noch bis in das vorletzte Jahrzehnt hinein in ganz Deutschland weit verbreitet geblieben ist. In Folge dessen sind auch von der Einwirkung arsenhaltiger Wandüberzüge herzuleitende chronische Arsenvergiftungen in leichterer oder schwererer Form, ja selbst mit tödtlichem Ausgang häufig genug zur Beobachtung gekommen. Erst das Nahrungsmittelgesetz vom 14. Mai 1879, die Kaiserliche Verordnung vom 1. Mai 1882 und vor allem das Reichsgesetz betreffend die Verwendung gesundheitsschädlicher Farben bei der Herstellung von Nahrungsmitteln, Genussmitteln und Gebrauchsgegenständen vom 5. Juli 1887 haben der Herstellung und Verwendung von arsenhaltigen Tapetenpapieren, Leim- und Kalkfarben als Wandbekleidungen in Wohnräumen endgültig ein Ziel gesetzt und damit einen wesentlichen Fortschritt in der Hygiene der Wohnung zu Wege gebracht.

Wie weit arsenhaltige Tapeten und Anstriche früher verbreitet waren, kann man aus einem im Jahre 1859 erstatteten Gutachten der Wissenschaftlichen Deputation für das Medicinalwesen (23) ersehen, in dem es heisst: „Es sind“ — in Berlin — „wenig Häuser, in denen nicht wenigstens die Wände eines Zimmers mit grünen arsenikhaltigen Farben angestrichen sind.“

Wie häufig Arsenvergiftungen bei Bewohnern solcher Räume beobachtet worden sind, lehren die Litteraturzusammenstellungen von Chevallier (57), Hamberg (26) und Sell (49), die übrigens auf Vollständig-



keit keinen Anspruch machen können. Man vergleiche ferner die 1868 erschienene Arbeit von Kirchgässer (32), welche zeigt, wie zahlreiche Fälle von Arsenvergiftungen durch Tapeten und Anstriche ein einzelner, sorgfältig beobachtender Arzt in kurzer Frist zu sammeln Gelegenheit finden konnte. In der Erinnerung manches Lesers dieser Zeilen haftet vielleicht noch der besonders bekannt gewordene und von einer lebhaften Controverse zwischen Rossbach (41) und Seidel (48) begleitete Fall der Familie Otto in Jena, in der während der achtziger Jahre nach und nach eine ganze Anzahl von Kindern in Folge des Aufenthaltes in Räumen mit arsenhaltigen Tapeten schwer, zum Theil tödtlich erkrankten.

Die Art und Weise, wie die Arsenvergiftungen unter den gegebenen Bedingungen entstanden sind, ist für viele Fälle so zu denken, dass von den Wänden aus sich Arsenpartikelchen in Staubform der Zimmerluft beimengten, mit ihr bei der Athmung in den Organismus der Bewohner gelangten und hier Arsenintoxicationen herbeiführten. Man kann nicht darüber in Zweifel sein, dass Arsen wirklich in Quantitäten, die genügend gross waren, um gesundheitsschädlich zu wirken, hat verstäuben können, wenn man sich den enorm hohen Gehalt der Farben an Arsen vergegenwärtigt. Hafteten doch beim Abreiben einer Tapete mit der Hand bereits zum chemischen Nachweis hinreichende Mengen Arsen an den Fingerspitzen! (25). Nach Hoh (28) wurde zum Anstrich der Wände eines mittelgrossen Zimmers oft über 1 kg Farbe benutzt, die in 100 Theilen wenigstens 58 Theile As_2O_3 enthielt. Rossbach (41) fand in einem mässig grossen Zimmer von 46 qm Wandfläche so viel Arsen in den Tapeten, dass dessen Menge hingereicht haben würde, um 5400 erwachsene Personen krank zu machen oder 900 zu tödten. In einer ganzen Zahl von Fällen ist es ausserdem gelungen, mit dem Luftstaube abgelagertes Arsen auf den Möbeln und dem Fussboden der Zimmer nachzuweisen (61). Vielfach liest man, dass Tapezirer vor dem Ankleben oder Abreissen arsenhaltiger Tapeten grosse Scheu hatten, weil sie in Folge der Einathmung des dabei unvermeidlich entstehenden arsenhaltigen Staubes regelmässig unwohl oder selbst erheblich krank wurden.

Nicht alle Fälle von Arsenvergiftungen in Räumen mit arsenhaltigen Wandbekleidungen lassen sich jedoch auf so einfache Weise durch die Aufnahme arsenhaltigen Staubes in die Athmungsorgane erklären. Eine Verstäubung von Arsen ist ausgeschlossen in Zimmern, in denen die arsenhaltige Farbe fest und unverstäubbar an der Wand haftet, in Räumen ferner, in denen ein arsenhaltiger Anstrich mit einem arsenfreien übermalt oder eine arsenhaltige Tapete mit einer oder mehreren arsenfreien Tapeten überklebt ist; und trotzdem sind auch in solchen Räumen unter den Bewohnern Erkrankungen vorgekommen, die nach ihren Symptomen und auf



Grund des Nachweises von Arsen im Harn der Erkrankten zweifellos als Arsenvergiftungen gelten müssen. Wie die Entstehung dieser Arsenintoxicationen, die von den Wandbekleidungen ausgehen mussten, da jede andere Gelegenheit zur Arsenaufnahme fehlte und da sie nach Verlassen der verdächtigen Zimmer prompt in Besserung übergingen, erklären? Man musste hier an eine Vergiftung durch gasförmige Arsenverbindungen denken und konnte als Stütze für die Annahme des Vorhandenseins flüchtiger arsenhaltiger Stoffe den Umstand anführen, dass oft in der Luft der Wohnungen, deren Insassen erkrankten, ein mehr oder weniger intensiver und constanter Knoblauchgeruch, wie er den flüchtigen Arsenverbindungen eigen ist, wahrzunehmen war, der verschwand, wenn die arsenhaltigen Tapeten oder Anstriche entfernt wurden.

Lag nun auch eine hohe Wahrscheinlichkeit dafür vor, dass unter den genannten Verhältnissen flüchtige Arsenverbindungen es waren, welche die Vergiftungen verursachten, so leugneten doch manche hervorragende Autoren ein Zustandekommen von Intoxicationen auf diese Weise direct, wie z. B. Krahmer, der seine Meinung dahin zusammenfasst, man solle nur überall „schlechte Luft“ für Arsenwirkung aus Tapeten setzen, so würde man das Richtige treffen. (59.) Auf der anderen Seite konnten die Vertheidiger der Arsengastheorie schwer den stricten Beweis für deren Richtigkeit erbringen. Zunächst erwies es sich trotz vielfacher Versuche lange Zeit als unmöglich, die Gegenwart flüchtiger Arsenverbindungen auf chemischem Wege darzuthun; der knoblauchartige Geruch in den Zimmern konnte natürlich nicht als unbedingter Beweis für die Anwesenheit von Arsengasen gelten, da auch andere Substanzen einen gleichen oder ähnlichen Geruch besitzen; ausserdem war es nicht leicht, zu erklären, auf welche Weise und durch welche Einflüsse die vermutheten flüchtigen Arsenverbindungen aus dem festen, in den Farben enthaltenen Arsen entstehen sollten.

Die Lösung der ersten Frage, der Nachweis von gasförmigen Arsenverbindungen in der Luft eines Zimmers mit arsenhaltiger Tapete, gelang endlich nach vielen vergeblichen Versuchen anderer Autoren zuerst Sonnenschein in einwandsfreier Weise. In seinem Handbuche der gerichtlichen Chemie (52) theilt dieser 1869 mit, er habe Luft eines Zimmers, in dem eine tödtlich verlaufende Arsenvergiftung vorgekommen war, durch eine Waschflasche und darauf durch ein glühendes Glasrohr gesaugt und nach mehrstündigem Durchleiten einen deutlichen Arsenspiegel erhalten. 1875 glückte auch Hamberg (26) der Nachweis flüchtiger Arsenverbindungen in der Luft eines Zimmers mit einer 20 bis 30 Jahre haftenden arsenhaltigen Tapete, in dem sich bisweilen ein deutlicher „Zwiebelgeruch“ bemerkbar machte. 2160 Liter durch Watte filtrirter Luft waren aller-



dings nöthig, um einen deutlichen Spiegel im Marsh'schen Apparat zu erzielen.

Zur Lösung der zweiten Frage, nämlich durch welche Ursachen die Bildung der flüchtigen Arsenverbindungen aus den festen zu Stande kommt, sind die verschiedensten Erklärungsversuche unternommen worden. Die äusseren Bedingungen, unter denen die Bildung der Gase hauptsächlich erfolgt, hat schon Gmelin (18) 1839 richtig erkannt und ähnlich wie fast alle Autoren nach ihm dahin zusammengefasst, dass feuchte, nach Norden und zu ebener Erde belegene Zimmer ganz besonders für die Entstehung derselben disponirt erscheinen. Auch hebt Gmelin bereits hervor, dass der knoblauchartige Geruch nicht beständig bemerkbar ist, sondern intermittirend bald stärker, bald schwächer auftritt und für längere oder kürzere Zeiten ganz verschwinden kann. Uebereinstimmend mit vielen späteren Forschern bemerkte der Autor auch bereits, dass die Art der Verbindung, in der das Arsen im Zimmer vorhanden ist, nicht gleichgültig für die Entstehung der gasförmigen Producte ist. Tapeten, welche das Arsen in Form von Schwefelarsen enthielten, schienen schwer oder gar nicht Arsengase abzugeben, während die mit Schweinfurtergrün gefärbten leicht Knoblauchgeruch producirten. Den Modus der Geruchsentwickelung erläuterte Gmelin nicht näher. Er begnügte sich, zu constatiren, dass der Geruch entstehe „bei Faulen des Papiers und Kleisters in Berührung mit arseniksaurem Kupferoxyd"; der zu jener Zeit noch ganz vage Begriff der „Fäulniss" überhob ihn einem näheren Eingehen auf den feineren Mechanismus des vermutheten Zersetzungsprocesses. von Basedow (4), der 1846 als nächster Autor nach Gmelin die Frage behandelte, spricht wie sein Vorgänger ganz allgemein davon, dass die Tapeten einer „Zersetzung" unterworfen sind und in Folge dessen flüchtige Arsenverbindungen „ausdunsten"; am deutlichsten ist nach seinen Wahrnehmungen der Geruch dort, wo die Wände feucht und die Tapeten verwittert sind, ferner in den Jahreszeiten, in welchen die Wände am meisten Nässe enthalten, also im Frühjahr und im Wintersanfang. Schmidt (46), durch von Basedow zur Mittheilung seiner Erfahrungen angeregt, hat den Geruch dagegen auch in ganz trockenen Räumen, und zwar intermittirend bemerkt; nach ihm soll schon die von den Bewohnern ausgeathmete Feuchtigkeit, sogar bei starker Sonnenhitze, genügen, um die Bildung der riechenden Arsenverbindungen zu bewirken. Genauer spricht sich über die Entstehungsweise der Gase bereits 1847 Berzelius (6) aus. Schweinfurtergrün enthaltende Farben sind nach ihm deshalb besonders gefährlich, weil die in ihnen vorhandene Essigsäure aus dem Arsen, zumal unter dem Einflusse der von menschlichen Organismen exhalirten Feuchtigkeit, flüchtige Verbindungen bilde. Mit Oelfarben bedruckte Tapeten hält

er, entgegen anders lautenden Angaben Gmelin's, nicht für bedenklich, weil er voraussetzt, dass die Oelfarben nicht von der Feuchtigkeit der Luft durchdrungen und daher nicht zersetzt werden. Ebenso gilt ihm Scheele'sches Grün, weil es keine Essigsäure enthält, nicht als gefährlich. Hoh (28) vermuthet 1862 eine Zersetzung der Arsenverbindungen in Tapeten und Anstrichen durch den Wasserdampf der Luft; nach anderer Ansicht (54) soll die Kohlensäure der Luft die Zersetzung bewirken. Wittstein (55) nimmt an, aus dem Kalk der Wand und der As_2O_3 der Farben bilde sich arsenigsaurer Kalk, der sich zu arsensaurem Kalk unter Freiwerden von Arsen in Gasform oxydire. Eulenberg (12) bezweifelt 1865, dass sich aus Schweinfurtergrün, dem am meisten verwendeten arsenhaltigen Farbstoffe, an der Zimmerwand flüchtige Arsenverbindungen bilden können, glaubt aber, dass aus der Einwirkung von Schwefelarsen auf den Kalk der Wände sich riechende Arsenverbindungen zu entwickeln vermögen. Ein Theil der Gerüche rühre vermuthlich davon her, dass durch die Einwirkung von Schimmelpilzen die Essigsäure des Schweinfurtergrüns in die übelriechende Propionsäure umgewandelt werde. Die gleiche Ansicht vertritt Eulenberg (13) auch noch 1876. Dragendorff (58) glaubt 1868, dass die flüchtigen Arsenverbindungen unter Einfluss von Feuchtigkeit, des Kalkes der Wand ferner und der organischen Substanzen, mit deren Hülfe die Farben fixirt werden (Leim, Gummi u. s. w.), entstehen.

Experimentell versuchten verschiedene Forscher die Frage zu lösen: Krahmer (33) leitete 1847/48 Luft Tage und Wochen lang über eine Mischung von Neuwieder Grün, Leimlösung und Kalkmörtel. Philipps (39) tapezirte 1858 geschlossene Kästen mit arsenhaltiger Tapete aus und untersuchte die Luft in denselben, nachdem sie 72 Stunden bei 25° gestanden hatten, auf Arsen. C. Schmidt und Bretschneider (47) stellten 1859 Mischungen von Schweinfurtergrün, Roggenmehl und Wasser mit oder ohne Zusatz faulender Stoffe auf. Foster (15) leitete 1880 Luft über eine Anreibung von Scheele'schem Grün mit Leinöl und Terpentin. Aber keinem der Experimentatoren gelang der Nachweis flüchtiger Arsenverbindungen. Halley und Williams' (24) 1857 angestellte, angeblich positiv ausgefallene Versuche sind wegen der angewandten Methode des Arsennachweises als ganz einwandfrei nicht zu bezeichnen. Louyet (34) bemerkte 1846 die Entwickelung knoblauchartig riechender Gase, als er Arsen in Wasser einige Tage aufbewahrte; von weiteren Untersuchungen, namentlich von chemischer Untersuchung der riechenden Gase sah er wegen der Gesundheitsgefährlichkeit der Experimente ab.

Eine wesentliche Förderung erfuhr die Frage durch Fleck (14) 1872. Sehr geschickt experimentirend, tapezirte sich dieser Autor eine Anzahl



abschliessbarer Glasglocken mit arsenhaltigen Tapeten unter Zuhülfenahme von Stärkekleister aus, in andere brachte er eine Aufschwemmung von Arsenfarbe in Wasser. Als er nach einiger Zeit die Luft der Glocken auf Arsen untersuchte, konnte er in den der ersten Kategorie zugehörigen chemisch flüchtige Arsenverbindungen nachweisen, in denen der zweiten Gruppe nicht. Den wesentlichen Unterschied zwischen beiden Versuchsreihen bildete nach Fleck's Ansicht der Umstand, dass in der einen Serie organische Substanzen vorhanden waren, während diese in der zweiten fehlten. Er folgert, „dass die Entwickelung des Arsenwasserstoffgases“ — dafür hält er die gebildete flüchtige Arsenverbindung — „vorwaltend unter Mitwirkung der Zimmerfeuchtigkeit und organischen Materien, und zwar hauptsächlich der organischen Bindemittel stattfindet“ und „dass überall da, wo organische Stoffe mit freier Arsensäure zusammentreffen, die Entwickelung des Gases möglich ist.“ In diesen Schlusssätzen seiner Arbeit übersieht Fleck vollkommen die von ihm selbst vorher bei Beschreibung seiner Versuche hervorgehobene Beobachtung, dass die Schimmelpilze, welche sich reichlich auf den mit Kleister angeklebten Tapeten in seinen Versuchsglocken und bei weiteren Experimenten auf Mischungen von Kleister und Arsenfarbe entwickelt hatten, eine deutliche Einwirkung auf die Arsenverbindungen ausgeübt hatten, indem sie die As_2O_3 der Farben zu metallischem Arsen sichtbar reducirten. Weit davon, in der Lebensthätigkeit der Schimmelpilze am Ende auch die Quelle für die Entstehung der gasförmigen Arsenverbindungen zu suchen, glaubt Fleck diese in einer Einwirkung der organischen Substanzen auf die festen Arsenverbindungen finden zu sollen.

Dass in keinem der bis in die siebziger Jahre unternommenen Erklärungsversuche, abgesehen höchstens von denjenigen Gmelin's und von Basedow's, in denen aber ohne nähere Erläuterung nur von „Fäulniss“ und „Zersetzung“ die Rede ist, die Möglichkeit, dass an den Zimmerwänden parasitirende pflanzliche Lebewesen vielleicht durch ihre Lebensthätigkeit eine Umsetzung der festen Arsenverbindungen in flüchtige bewirken könnten, überhaupt in Erwägung gezogen worden ist, hat seinen Grund zum Theil wohl darin, dass man damals sich überhaupt noch recht wenig um die Mikroorganismen kümmerte, zum Theil darin, dass man bis zu jener Zeit ziemlich allgemein der Ansicht war, die Arsenverbindungen seien intensiv wirkende Gifte so gut gegenüber pflanzlichen wie thierischen Organismen. Höhere Pflanzen wurden, wie man durch Versuche wusste, von Arsenik (13, S. 292) und, wie man in der Nähe mit Arsen arbeitender Fabriken (Hüttenwerke) sehen konnte, auch durch Arsendämpfe stark geschädigt, ebenso nach Beobachtungen von Jaeger (31) durch Arsenwasserstoff. Man sah, dass in den Cadavern arsenvergifteter



Menschen und Thiere dort, wo das Arsen am concentrirtesten vorhanden war, und bei Gegenwart grosser Arsenmengen sogar im ganzen Körper die Fäulniss und die Entwickelung der bei dieser stets zu beobachtenden Mikroorganismen ausblieb, und schloss daraus auf die antiseptische Wirkung der Arsenverbindungen. Allerdings galt ja gleichzeitig die Entwickelung von Schimmelpilzen auf Arsenleichen lange Zeit als ein für Arsenvergiftung charakteristisches Phänomen, und Bouchardat (10) hatte experimentell nachgewiesen, dass manche Algen und Pilze noch in starken Arseniklösungen wachsen können. Aber wenn man sich wohl auch ein Gedeihen bestimmter niederer Pflanzen in Gegenwart nicht zu grosser Mengen von Arsenverbindungen zur Noth noch denken konnte, so erschien doch die Möglichkeit, dass die Pflanzen mit ihren Lebensfunctionen direct das Arsen in dessen Verbindungen angreifen könnten, ausgeschlossen.

Ert allmählich gelangte man allgemeiner zu einer richtigeren Würdigung der Wirkung der Arsenverbindungen auf niedere Pflanzen. Fleck (14) beobachtete 1872, dass selbst auf hoch arsenhaltigen Substraten, nämlich auf einem Gemisch von 5 grm As_2O_3 mit Kleister aus 2 grm Weizenstärke Schimmelpilze noch gut gedeihen können. Nothnagel-Rossbach (38) bringen 1880 die Angabe, dass die Gegenwart arseniger Säure Fäulniss und Schimmelpilzbildung begünstige, bemerken aber an anderer Stelle einschränkend, dass Fäulniss von Blut, Nerven, Muskeln, durch nicht zu kleine Gaben wenigstens, sehr verzögert werde. Eulenberg (13) erwähnt 1876, dass die arsenige Säure gewisse Pilzwucherungen befördert, in Flüssigkeiten aber das Auftreten von Bakterien und Vibrionen zu verhüten scheint.

Um das Jahr 1875 wurden die ersten Stimmen laut, welche eine Bildung flüchtiger Arsenverbindungen — AsH_3 und Kakodyl — aus festen unter der Einwirkung von Mikroorganismen, zumal von Schimmelpilzen, behaupteten, und sofort wurde die Vermuthung rege, dass auf die gleiche Weise in Zimmern mit arsenhaltiger Wandbekleidung flüchtige Arsenverbindungen entwickelt würden. Müntz (37) hatte beobachtet, dass Pilze z. B. bei Vergährung von Mannit ausser CO_2 und Alkohol Wasserstoff bilden, der aber nicht frei wird, sondern sofort passende Substanzen reducirt, H_2S bildet u. s. w.; ähnlich sprach sich Missaghi (37) aus. Selmi (50) versuchte auf diese Weise die Entstehung von AsH_3 aus arsenhaltigen Tapeten zu erklären, ebenso Giglioli (17), der ausserdem feststellte, dass Tapeten mit geringem Gehalt an Arsen ebenso gut, ja noch besser die giftigen flüchtigen Arsenverbindungen liefern, wie solche mit grösserem Gehalt. Husemann (29) spricht 1881 davon, dass bei Fäulniss arsenhaltigen Leimes flüchtige Arsine sich bilden, die vielleicht eine Rolle bei der Entstehung chronischer Arsenvergiftungen in Zimmern mit Arsen-



tapeten spielen könnten. Bischoff (7) bemerkte 1882, dass eine mit arseniger Säure versetzte Probe Pferdefutter, die stark verschimmelt war, einen penetranten Geruch nach Knoblauch ausströmte; es gelang, in der Luft des Aufbewahrungsgefässes Arsen chemisch nachzuweisen. Derselbe Autor beobachtete in mehreren Fällen, dass faulende Organtheile von Arsenleichen, die in geschlossenen Gefässen aufbewahrt wurden, einen kakodylähnlichen Geruch entwickelten, und bestätigt mit dieser Wahrnehmung, die er anscheinend für neu hält, Beobachtungen, welche bereits im Anfange des Jahrhunderts etwas ganz Bekanntes darstellten (30), später aber anscheinend wieder in Vergessenheit gerathen waren. Bischoff erinnert weiter daran, dass Selmi in Leichen arsenvergifteter Personen flüchtige arsenhaltige Basen hat nachweisen können. Die gleichen Befunde an Leichentheilen wie Bischoff erhob später Hamberg (27).

Aus allen den zuletzt genannten Beobachtungen ging hervor, dass manche niederen Mikroorganismen die Fähigkeit besitzen, feste Arsenverbindungen zu vergasen. Welche Mikrobien dazu befähigt sind, blieb aber dem Zweifel unterworfen, bis in den Jahren 1891/92 Gosio (19) die Frage mit allen Hülfsmitteln der modernen bakteriologischen Technik bearbeitete. Er exponirte schwach arsenikhaltige Nährböden der Luftinfection und bemerkte, dass bald einige der Substrate, nachdem Wachsthum von Mikroorganismen in ihnen erfolgt war, einen Knoblauchgeruch exhalirten; in der Luft dieser Culturgefässe war chemisch Arsen nachzuweisen. Nun isolirte Gosio nach den üblichen bakteriologischen Methoden die verschiedenen, in den Culturen zur Entwickelung gekommenen Mikroorganismen und prüfte das Verhalten ihrer Reinculturen in neuen arsenhaltigen Nährsubstraten. Dabei ergab sich, dass zwar keine der isolirten Bakterien-, wohl aber mehrere der gefundenen Schimmelpilzarten in hohem Maasse das Vermögen besassen, feste Arsenverbindungen in flüchtige überzuführen.

Mit Recht werden wir auf Grund dieser Ergebnisse Gosio's annehmen dürfen, dass Schimmelpilze es gewesen sind, welche in Räumen mit arsenhaltigen Tapeten und Anstrichen so häufig flüchtige, gesundheitsgefährliche Arsenverbindungen aus den Wandbekleidungen freigemacht und damit Vergiftungen der Zimmerbewohner herbeigeführt haben. Die Verhältnisse, unter welchen man die Entwickelung der Arsengase beobachtet hat, sind gerade diejenigen, welche dem Wachsthum von Schimmelpilzen gute Gelegenheit bieten: an feuchten Wänden, die von der Sonne nicht beschienen werden, auf Tapeten und Anstrichen mit reichem Gehalt an zersetzbarer organischer Materie, in den kühleren Jahreszeiten gedeihen die Schimmelpilze vortrefflich. Die Erscheinung, das Wandbekleidungen, die Schweinfurter oder Scheele'sches Grün enthielten, leichter Geruch lieferten, als



solche, in denen sich Schwefelarsenverbindungen fanden, wird verständlich, wenn man weiss, dass viele Pilze die erstgenannten Körper schneller und stärker zerlegen, als die stabileren Schwefelverbindungen des Arsens. Ferner ist es bei der Annahme von Schimmelpilzen als Geruchserreger erklärlich, dass der Geruch, wie die Beobachtungen es vielfach melden, in demselben Raume jetzt stärker, jetzt schwächer gewesen, jetzt auch wohl gänzlich ausgeblieben ist; das Schimmelwachsthum ist nicht stets ein gleich lebhaftes, vielmehr in seiner Entwickelung von allerlei Faktoren, zumal der vorhandenen Feuchtigkeit und Nährsubstratmenge abhängig, und ebenso ist auch das Product des Wachsthums, die gebildete Arsengasmenge, entsprechend der Wachsthumsenergie bald kleiner, bald grösser. Auch Fälle, wie der von Bockelmann (8) beobachtete, in dem ein arsenhaltiger Wandanstrich lange in einem Zimmer bestand, ohne dass die Insassen litten, während dieselben bald an Arsenvergiftung erkrankten, nachdem eine arsenfreie Tapete über den Anstrich geklebt worden war, lassen sich in einfachster Weise verstehen, wenn man sich Schimmelpilze als die Erzeuger der Arsengase denkt: erst von dem Momente an, in welchem mit Kleister und Tapetenpapier ein Nährsubstratbelag auf den Anstrich gelangt war, fanden die Pilze geeignetes Terrain zum Wachsthum und zur Entfaltung ihrer unheilvollen Wirkung. Da es jetzt bei uns kaum noch arsenhaltige Tapeten giebt, so ist schwerlich zu erwarten, dass sich noch Gelegenheit finden wird, den directen Beweis für die Rolle der Schimmelpilze bei der Entstehung von Arsenvergiftungen zu erbringen. Aber wenn man berücksichtigt, dass trotz der zahlreich versuchten anderen Erklärungsweisen es sich nicht hat verständlich machen lassen, wie es möglich ist, dass gasförmige Arsenverbindungen aus festen an den Wänden von Wohnräumen ohne Mitwirkung lebender Zellen entwickelt werden können, wenn man andererseits in der Casuistik sieht, wie oft in den beobachteten Vergiftungsfällen Feuchtigkeit und Schimmelbildung an den Wänden hervorgehoben wird, so vermag man die wichtige Rolle der Schimmelpilze bei dem Zustandekommen der Vergiftungen nicht zu verkennen.

In der deutschen Gesetzgebung ist die Verwendung arsenhaltiger Farben bei der Anfertigung von Tapeten und der Herstellung von Kalk- und Leimfarbenanstrichen in Wohnräumen untersagt, als Zusatz zu Oelfarbenanstrichen aber nicht verboten worden. Da gute Oelfarbenanstriche weder verstäuben, noch, wenn sie sauber gehalten sind, einen Nährboden für arsenzersetzende Schimmelpilze abgeben können, so sind die gesetzlichen Bestimmungen zweifelsohne gerechtfertigt. Welch' einen Fortschritt unsere neuere Gesetzgebung bedeutet gegenüber der ersten gegen Verwendung von Arsenfarben in Zimmern erlassenen Bestimmung der badischen Re-

gierung vom Jahre 1839, die nicht verbot, sondern nur warnte, und zwar nur vor grünen Arsenkupferfarben und nur vor deren Verwendung in feuchten, gegen Norden und zu ebener Erde gelegenen Zimmern, — das bedarf keiner weiteren Erörterung.

Selbst unter der jetzigen Gesetzgebung wird noch ab und zu von Tapezirern, wie wir in einem concreten Falle beobachten konnten und durch eine Umfrage bei einer Reihe von Tapezirern in Erfahrung brachten, arsenige Säure oder Schweinfurter Grün als Zusatz zum Tapetenkleister benutzt, um ein Einnisten von Ungeziefer in den Wänden zu verhindern. Es liegt auf der Hand, dass ein derartiges Vorgehen durchaus unzulässig ist, und dringend wäre es zu wünschen, dass demselben, wenn man es nicht schon nach den bestehenden Gesetzen als strafbar zu bezeichnen vermag, ein Riegel durch Erlass von Polizeiverordnungen, wie es in Berlin geschehen ist, vorgeschoben würde.

II. Der Nachweis des Arsens und seiner Verbindungen mit Hülfe von Schimmelpilzculturen.

A. Litteraturübersicht.

Die von ihm erkannte Eigenschaft bestimmter Schimmelpilze, Arsenverbindungen unter Bildung eigenartig riechender und chemisch nachweisbarer flüchtiger Arsenverbindungen zu zersetzen, versuchte Gosio (19, 20, 21) für die Auffindung von Arsen in den verschiedensten Substanzen weiter nutzbar zu machen. Wenn man arsenverdächtige Materialien mit geeigneten Pilznährsubstraten versetzt und dann mit einem der sogen. Arsenpilze, d. h. einem der, Arsenverbindungen unter Geruchsbildung zersetzenden Schimmelpilze besät, so muss beim Wachsthum des Pilzes, falls das Material Arsen enthält, der eigenartige knoblauchähnliche Geruch der flüchtigen Arsenverbindungen auftreten; ist das Material arsenfrei, so wird der Geruch ausbleiben. Die für diesen Schluss nothwendige Voraussetzung, dass die Pilze nur aus Arsenverbindungen, nicht aus anderen chemisch ähnlichen Körpern, namentlich Phosphor, Antimon, Bor, knoblauchartig riechende Gase abspalten, stellte sich bei speciellen, diesem Nachweis dienenden Untersuchungen Gosio's als richtig heraus.

Von den verschiedenen Schimmelarten, welche Gosio als befähigt, Arsenverbindungen zu zersetzen, erkannt hatte, erwies sich ihm als der geeignetste für die praktische Verwerthung das Penicillium brevicaule. Die Anordnung in seinen Versuchen traf Gosio derart, dass er das zu untersuchende Material entweder in einen aufgeschlitzten, nach Globig-Bolton's Methode angefertigten Kartoffelkeil einklemmte, oder in eine



kleine Höhlung, die er in einem solchen Kartoffelkeil hergestellt hatte, einbrachte, dass er dann Kartoffel und Untersuchungsmaterial in einem Reagensglase eingeschlossen im Dampf sterilisirte und schliesslich mit dem Penicillium brevicaule besäte. Die Bildung flüchtiger Arsenverbindungen war nicht nur durch den Geruch, sondern auch auf chemischem Wege nachzuweisen.

Wiederholt und bestätigt wurden die Versuche Gosio's durch eine ganze Reihe von Autoren: Abba (1, 2), Sanger (43), Bolas (9), Morpurgo und Brunner (36), Schmidt (45), Baumert und Bode (5); es mag genügen, hier deren Namen aufzuzählen, da keiner von ihnen wesentliche neue Gesichtspunkte in die Frage hinein getragen hat und ihre Resultate im Einzelnen, soweit sie bemerkenswerth sind, späterhin noch Erwähnung finden werden. Abweichend von allen genannten Autoren gelang es dagegen Emmerling (11) weder in spontan verunreinigten arsenhaltigen Nährböden, noch in solchen, die er mit Bakterien- oder Schimmelpilzarten besät hatte, die Entwickelung von flüchtigen Arsenverbindungen nachzuweisen. Die Fehlerfolge Emmerling's, die im Widerspruche zu den Resultaten aller anderen Autoren von Gosio bis zu uns hinab stehen, können nur durch die Verwendung ungeeigneter Culturen oder Culturbedingungen Seitens dieses Forschers erklärt werden.

B. Eigene Untersuchungen.

1. Auswahl eines geeigneten Pilzes.

Nach den in der Litteratur zu findenden Mittheilungen schien die Methode des Nachweises von Arsen mit Hülfe von Schimmelpilzculturen, eine Methode, die man zum Unterschiede von den chemischen Verfahren kurz als biologische bezeichnen kann, empfindlich, vielseitig verwendbar und verhältnissmässig leicht ausführbar zu sein. Um uns ein eigenes Urtheil zu bilden, schritten wir zur Ausführung von Untersuchungen, über die wir im Folgenden berichten wollen.

Zunächst lag uns daran, festzustellen, wie weit verbreitet im Reiche der niedersten Pflanzen die Fähigkeit ist, aus arsenhaltigen Substanzen charakteristisch riechende flüchtige Arsenverbindungen zu erzeugen. Zu diesem Behufe züchteten wir auf festen und flüssigen, Arsenige Säure — als die verbreitetste und am meisten reactionsfähige Arsenverbindung — enthaltenden Nährsubstraten eine grosse Zahl von Bakterienarten, ferner Hefen, Oidium-, Favus-, Streptothrix- und zumal zahlreiche Schimmelpilzarten. Dabei ergab sich, dass die arsenige Säure gegenüber manchen Organismen wachsthumshemmende Wirkung bereits in Dosen zeigte, welche die Entwickelung anderer Kleinwesen noch nicht im mindesten beeinflusste.

Manche Bakterienarten namentlich, so z. B. Streptokokken, Choleravibrionen, Typhusbacillen, wurden schon durch die Gegenwart sehr geringer Mengen von Arsenik geschädigt, während andere, wie Staphylokokken, Bacterium coli und Proteusarten, bei Anwesenheit weit höherer Arsenikdosen nicht nur lebensfähig blieben, sondern sogar Vermehrung zeigten. Die Unterschiede waren bei einzelnen, unter einander nahe verwandten Bakterienarten so erheblich, dass es nicht aussichtslos erscheint, von diesem Verhalten für die Differencirung einander nahe stehender Bakterien Gebrauch zu machen. Wir beabsichtigen, auf diese Frage in einer späteren Arbeit wieder zurückzukommen und erwähnen nur, dass für Typhus- und Colibacillen entsprechende Angaben bereits von Thoinot und Brouardel (53) gemacht worden sind, die von Markus (35) allerdings nicht durchaus bestätigt werden konnten. Keine der von uns untersuchten Bakterienarten war jedoch im Stande, flüchtige, durch den Geruch wahrnehmbare Arsenverbindungen zu bilden, so z. B. auch nicht sieben verschiedene Proteusarten, von denen wir noch am ehesten eine derartige Wirkung erhofft hatten, da in der Litteratur gelegentlich die Mittheilung sich findet, dass aus faulenden Organtheilen von Arsenleichen, in denen also vermuthlich Proteusarten ihr Spiel trieben, sich arsenhaltige Gase entwickelt haben sollen. Ebenso wenig wie die Bakterienarten vermochten die von uns untersuchten Hefen, Oidien, Favuspilze und Streptothricheen, die übrigens im Ganzen weniger als die Bakterien durch die arsenige Säure in ihrer Lebens- und Wachthumsfähigkeit beeinflusst wurden, feste Arsenverbindungen zu verflüchtigen.

Die giftige Wirkung der arsenigen Säure äusserte sich am wenigsten gegenüber den Schimmelpilzen. Auch fanden sich nur unter dieser Gruppe von Mikroorganismen Vertreter, welchen die Fähigkeit eigen ist, As_2O_3 unter Knoblauchgeruchbildung zu zerlegen. Unter etwa 40 Schimmelpilzculturstämmen, die von uns aus der Luft und den verschiedensten verschimmelten Substraten, u. A. auch von Tapeten isolirt worden waren, bemerkten wir etwa 10, welche die erwähnte Wirkung äusserten. Sie gehörten zumeist zu den bekannten, überall verbreiteten Arten, namentlich waren unter ihnen Aspergillineen, spärlicher Mucorineen vertreten.

Es war von vornherein zu erwarten, dass nicht alle die auf Arsen zersetzend einwirkenden Arten von Schimmelpilzen geeignet sein würden, um in praxi zum Nachweis von Arsen Verwendung zu finden. Ein dazu brauchbarer Pilz muss folgende Bedingungen erfüllen: Er muss die Fähigkeit schnellen Wachsthums besitzen, dabei ausser dem Knoblauchgeruch womöglich keine anderen Riechstoffe erzeugen; er darf nicht wählerisch in Bezug auf den Nährboden sein; er muss im Stande sein, einerseits in Gegenwart grosser Arsenmengen zu gedeihen, andererseits aber selbst sehr



geringe Arsenmengen anzeigen; er muss endlich seine specifische Wirkung gegenüber dem metallischen Arsen und allen Arten von Arsenverbindungen zu documentiren vermögen.

Die Anforderung, dass der Pilz schnell wachsen muss, ist leicht verständlich, wenn man berücksichtigt, dass Eintreten und Intensität des Knoblauchgeruches als Function der Lebensthätigkeit des Pilzes unmittelbar abhängig von Beginn, Schnelligkeit und Stärke des Pilzwachsthums ist: ein kräftig und schnell wachsender Pilz wird ceteris paribus eher als ein langsam sich entwickelnder die Anwesenheit von Arsen erkennen lassen. Ein grosser Theil der Pilze genügte diesem Anspruche, mehrere dagegen nicht der Forderung, dass ihre Culturen ausser dem Knoblauchparfüm keinen anderen Geruch entwickeln sollen. Die so vielen Schimmelpilzen zukommende Eigenschaft, modrige und muffige Gerüche auszuströmen, macht sie offensichtlich für den Arsennachweis, so weit er, wie später darzulegen, durch Untersuchung mittels des Riechorganes erbracht werden soll, unverwendbar, da ein geringer Knoblauchgeruch leicht durch den Eigengeruch des Pilzes verdeckt werden kann. Die Mannigfaltigkeit des bisweilen chemisch nicht indifferenten Untersuchungsmateriales verlangt ferner, dass der Pilz auch auf Nährböden von sehr verschiedener Zusammensetzung gleich gut zu gedeihen vermag, eine Bedingung, der Genüge zu leisten übrigens die grösste Zahl der Schimmelpilze befähigt ist.

Da der Gehalt der zu untersuchenden Substanzen an Arsen oder Arsenverbindungen in weitesten Grenzen schwanken kann, so ist es sehr erwünscht, dass der Pilz auch durch grosse Mengen von Arsen in seinem Wachsthum nicht behindert wird; auf der anderen Seite aber ist es nöthig, dass er die Gegenwart selbst kleiner Arsenmengen schnell und deutlich zur Wahrnehmung bringt. Diese beiden Bedingungen gleichzeitig erfüllen nur sehr wenige Pilze. Allerdings wird die Anwesenheit sehr hoher Dosen von Arsen in der zu untersuchenden Substanz, die eventuell den Pilz schädigen könnte, in praxi sich im Allgemeinen voraussehen und durch geeignete Versuchsanordnung, wie Verwendung geringer Mengen von Untersuchungsmaterial oder Verdünnung desselben u. dergl. mehr, wett machen lassen. Reactionsfähigkeit des Pilzes aber gegenüber sehr geringen Mengen von Arsen in dem Untersuchungsmaterial ist ein Postulat, das unumgänglich aufrecht erhalten werden muss, weil es unmittelbar die Empfindlichkeit der Methode bedingt. Mehrere der von uns untersuchten Pilze konnten für die praktische Verwendung nicht in Betracht kommen, weil sie geringere Mengen als 0·1 mgr As_2O_3 nicht mehr schnell und deutlich aufzuzeigen vermochten. Ebenso nothwendig ist es, dass der Pilz nicht nur As_2O_3, sondern auch alle anderen Arsenverbindungen und selbst metallisches Arsen angreift, in Rücksicht darauf, dass es sich in den

zu untersuchenden Substanzen, wenn auch meist, so doch durchaus nicht immer um Arsen in Form von As_2O_3 handelt. Schon Gosio hat die Erfahrung gemacht, dass manche Pilze, wie der Mucor mucedo, zwar kräftig auf die Sauerstoffverbindungen des Arsens einwirken, nicht aber, oder nur sehr schwer die Schwefelverbindungen desselben und das metallische Arsen in die gewünschten gasförmigen Producte umsetzen.

Allen Anforderungen am meisten entsprach nach unseren Beobachtungen das Penicillium brevicaule, der Pilz, den auch Gosio auf Grund seiner Versuche als den geeignetsten für die Anwendung der biologischen Methode angesehen hat. Wir verdanken eine Cultur dieses Pilzes der Liebenswürdigkeit des Hrn. Prof. Abba in Turin, dem wir auch an dieser Stelle unseren besten Dank aussprechen möchten. Zum ersten Male wurde dieser Schimmel von Saccardo (42) auf faulendem Papier gefunden. Der in unseren Versuchen benutzte Culturstamm war ein Abkömmling einer durch Gosio aus der Luft isolirten Cultur. Wir selbst vermochten den anscheinend nicht sehr häufig vorkommenden Schimmel einmal auf einer der Luftinfection ausgesetzten Kartoffel zu entdecken; da dies aber erst zu einer Zeit geschah, als wir bereits seit längerem mit dem Gosio'schen Penicillium brevicaule gearbeitet hatten, so ist es nicht ausgeschlossen, dass der von uns isolirte Pilz vielleicht von dem Gosio'schen abstammt, da es fast unmöglich ist, ein gelegentliches Verstreuen von Sporen beim Arbeiten mit sporenhaltigen Schimmelpilzculturen zu vermeiden.

Eine eingehende Beschreibung der culturellen Eigenschaften des Penicillium brevicaule, die wir studirten, um mit dem Organismus näher bekannt zu werden, kann an dieser Stelle füglich unterbleiben, da sie für die praktische Verwerthung der Penicillium von geringer Bedeutung ist. Es genüge zu erwähnen, dass der Pilz auf allen üblichen Substraten, auch bei Körpertemperatur, schnell und üppig gedeiht, einen weissen Rasen bildet, der mit Eintreten der Sporenbildung sich graubraun färbt, und dass die Culturen des Pilzes sehr lange — so viel wir bisher beobachten konnten, mindestens ein Jahr — sich lebensfähig erhalten.

Eine genaue Artbestimmung der übrigen Schimmelpilze, welche wir befähigt fanden, riechende Arsenverbindungen zu erzeugen, haben wir theils ihrer Schwierigkeit wegen, theils weil die Kenntnis der Pilze für unsere weiteren Versuche unerheblich war, unterlassen. Von bekannteren Arten wären unter den Arsenzersetzern ein Aspergillus glaucus, virescens und niger, sowie eine Art des Mucor mucedo zu nennen. Gosio zählt als Arsenzerleger noch den Aspergillus virens, ferner Mucor ramosus, Sterigmatocystis ochracea und Cephalothecium rosaceum auf.

2. Methodik des Arsennachweises mittels des Penicillium brevicaule.

Im Beginne unserer Versuche zum Nachweis des Arsens unter Verhältnissen der Praxis bedienten wir uns der von Gosio vorgeschlagenen Methode: Einklemmung oder Eingrabung des Untersuchungsmateriales in Kartoffelkeile und Züchtung des Pilzes auf diesen. Indessen ergab sich bald, dass diese Methode nicht die zweckmässigste ist. Es sind mit ihr von festen arsenverdächtigen Substanzen nur kleine Mengen auf einmal zu bearbeiten, während doch bei geringem Arsengehalt eines Materiales die Möglichkeit, grössere Mengen in Arbeit nehmen zu können, oft erwünscht sein kann. Die Untersuchung von Flüssigkeiten auf Arsengehalt ist nach Gosio's Verfahren fast überhaupt nicht möglich. Schliesslich kann auch der manchen gekochten Kartoffeln eigene scharf-süssliche Geruch bei der Diagnose störend sich bemerkbar machen. Allgemeiner brauchbar erwies sich schon der ebenfalls von Gosio gelegentlich benutzte Kartoffelbrei; doch haftet auch diesem ausser dem eventuell für die Diagnose unerfreulichen Kartoffelgeruch der Mangel an, dass er ein zu geringes Absorptionsvermögen für Wasser besitzt, um die Untersuchung grösserer Mengen von Flüssigkeiten bequem zu ermöglichen.

Am besten bewährte sich für unsere Zwecke schliesslich Brodbrei. Die Verwendung desselben lag nahe, da er ein beliebtes Cultursubstrat für Schimmelpilze ist. Von den verschiedenen Brodarten verwarfen wir Schwarzbrod als zu intinsiv riechend, Weissbrod als zu theuer. Wir verwendeten ausschliesslich Graubrod, das aus einer Mischung von 75 Proc. grobem Weizenmehl und 25 Proc. Roggenmehl hergestellt ist und dessen Krume nach Entfernung der Rinde, welcher der specifische aromatische Brodgeruch anhaftet, als nahezu geruchlos bezeichnet werden kann.

Zum Ansetzen des Untersuchungsmateriales ergab sich folgendes Vorgehen als für alle Fälle geeignet:

1. Das auf Arsengehalt zu untersuchende Material wird, und zwar, wenn es eine feste Substanz ist, möglichst fein gepulvert oder zerschnitten, in einen Erlenmeyer'schen oder anderen Kolben gebracht. Der Kolben soll ein nicht zu kleines Volumen haben, damit später sowohl für die Geruchsprüfung wie für die eventuell vorzunehmende chemische Untersuchung ein genügendes Gasvolumen zur Verfügung steht. Auch für ganz geringe Substanzmengen nimmt man daher Kolben von wenigstens 100 ^{ccm} Inhalt.

2. Zu dem Untersuchungsmateriale setzt man gekrümeltes Graubrod hinzu. Einige Tage altes Graubrod wird mit den sorgfältig gereinigten (arsenfreien!) Fingern auf einer sauberen Unterlage, und zwar nicht zu

fein, zerkrümelt. Ist das Untersuchungsmaterial eine Flüssigkeit, so fügt man zu ihr so viel Brodkrümel, dass sie von diesen vollständig absorbirt wird und dass noch einige Gramm Brod trocken an der Oberfläche liegen bleiben. Wenn die zu untersuchende Substanz ein fester Körper ist, so giebt man zu ihrem Pulver oder ihren Trümmern mindestens ein gleiches Volumen Brodkrümel hinzu und schüttelt beides tüchtig durch einander. Zu Substanzen, von denen eine schädigende Wirkung auf das Pilzwachsthum zu befürchten ist, setzt man Brod in besonders reichlicher Menge hinzu. Der hohe Brodüberschuss dient als Verdünnungsmittel für das schädliche Material; der Pilz findet dann später „Brodinseln" vor, die frei oder fast frei von dem seine Entwickelung hemmenden Untersuchungsmaterial sind; auf diesen Inseln kann er zunächst ungehindert üppiges Mycel bilden und von ihnen aus das für sein Wachsthum weniger günstige Substrat alsdann angreifen. Andere Hülfsmittel, deren man sich bedienen kann, um eine von dem Untersuchungsstoffe ausgehende, dem Pilzwachsthum feindliche Wirkung zu paralysiren, werden weiter unten Erwähnung finden.

3. Damit der Pilz auf der Mischung von Untersuchungsmaterial und Brod gut gedeiht, ist ein gewisser Grad von Feuchtigkeit in derselben von Nöthen, der eventuell durch Zusatz von Wasser hergestellt werden muss. Indessen soll das Brod nicht vollständig mit Wasser gesättigt werden, da es später noch die zur Besäung dienende Aufschwemmung des Pilzes in sich aufsaugen soll.

4. Nunmehr wird der Kolben mit einem Wattebausch verschlossen, dann

5. im Dampf sterilisirt. Die Sterilisation soll die Abtödtung der im Kolbeninhalt vorhandenen Mikroorganismen bewirken. Unterlässt man sie, so kann der später zugesetzte Pilz sich nicht in Reinkultur entwickeln und seine Wirkung nicht unbeeinträchtigt entfalten; die neben ihm wuchernden Keime behindern sein Wachsthum und geben ihrerseits leicht zur Entstehung unerwünschter Gerüche Veranlassung. Um das Material keimfrei zu machen, bedient man sich mit Vortheil des Autoclaven, in welchem dasselbe je nach seinem Volumen 10 bis 30 Minuten auf 1 bis $1^1/_2$ Atmosphären Ueberdruck erhitzt wird. Der höchstens mit geringer Spannung arbeitende Dampftopf ist weniger geeignet. Kocht man das Material in ihm nur einmal, so überleben oft die in dem Brod stets vorhandenen, sehr resistenten sogenannten Kartoffelbacillen und machen sich später durch Erzeugung intensiv riechender flüchtiger Fettsäuren und durch Hemmung des Pilzwachsthums störend bemerkbar. Wiederholte oder prolongirte Sterilisation im Dampftopf tödtet auch diese Bakterien ab, ist aber umständlich und zeitraubend und daher nur beim Fehlen eines



Autoclaven rathsam. Eine Verflüchtigung von Arsen während der Sterilisation ist nicht zu befürchten; etwa von vornherein vorhandene leicht flüchtige Arsenverbindungen, wie z. B. Arsenwasserstoff und Kakodyl, würden sich auch schon beim Ansetzen durch ihren charakteristischen Geruch bemerkbar machen.

6. Der sterilisirte und wieder abgekühlte Kolbeninhalt wird sodann beimpft. Man könnte die Infection mit dem Pilze in der bei der Umzüchtung von Bakterienculturen üblichen Weise ausführen, indem man mit der Platinöse direkt Theilchen einer Cultur überträgt. Um jedoch ein sich schnell über alle Theile des Kolbeninhaltes ausdehnendes Pilzwachsthum zu erzielen, hat sich uns eine andere Besäungsmethode als vortheilhafter erwiesen. Ein mit sporenreicher Pilzcultur bewachsener Kartoffelkeil wird in einen Kolben mit Nährbouillon, Peptonkochsalzlösung oder sterilisirtem Wasser geschüttet und darin mittels eines sterilen Glasstabes möglichst fein zerkleinert. Von der kräftig durchgeschüttelten Pilzsuspension wird unter den nöthigen Cautelen zu dem vorbereiteten arsenverdächtigen Materiale so viel hinzugefügt, dass alle Theile seiner Oberfläche mit Impfstoff imprägnirt werden, jedoch nicht mehr Flüssigkeit, als von dem Nährboden absorbirt werden kann, da unter zu grosser Feuchtigkeit das Pilzwachsthum leidet.

7. Ueber Mündung und Wattebausch der auf solche Weise besäten Kolben wird eine dicht schliessende Gummikappe gezogen. Dieser Verschluss ist aus verschiedenen Gründen zweckmässig. Ausser dass er das Austrocknen des Substrates verhindern soll, dient er dazu, das Entweichen der producirten flüchtigen Arsenverbindungen zu verhüten, was besonders dann wichtig ist, wenn die zu prüfende Substanz nur kleine Mengen von Arsen enthält, oder wenn andere Kolben im selben Brutraume sich befinden, welche den Geruch anziehen könnten.

8. Man kann den so verschlossenen, besäten Kolben nun im Zimmer bei diffusem Tageslichte stehen lassen, besser aber noch ihn bei erhöhter Temperatur, und zwar womöglich im Brutapparat bei 37° halten, da hier das Wachsthum des Pilzes am schnellsten erfolgt.

Die Prüfung der Cultur auf Entwickelung flüchtiger Arsenverbindungen hat, da wir wissen, dass die Entstehung dieser Stoffe von dem Wachsthum des Pilzes unmittelbar abhängig ist, naturgemäss erst dann Aussicht auf Erfolg, wenn für das blosse Auge bereits frische Pilzrasen auf dem Substrate wahrnehmbar geworden sind. Im günstigsten Falle kann dies schon nach 24 Stunden erreicht sein; stets ist nach 48 bis 72 Stunden eine üppige Entwickelung des Pilzes eingetreten und die Diagnose zu stellen. Für die Prüfung mittels des Geruchssinnes — über die



chemische Identificirung des Arsens werden wir weiter unten handeln — genügt es dann bei Gegenwart nicht zu kleiner Arsenmengen, die Gummikappe zu lüften und die durch Watte verschlossene Kolbenmündung an die Nase zu führen, um sofort den intensiven, widerlich knoblauchartigen Geruch wahrzunehmen. Sind dagegen kleinere Mengen Arsen vorhanden, so muss man den Wattebausch entfernen und direct in den Kolben hineinriechen. Bemerkt man keinen Geruch, so verschliesst man den Kolben wieder wie vorher, bebrütet ihn auf's neue und wiederholt die Prüfung von Zeit zu Zeit bis zum dritten oder vierten Tage nach dem Ansetzen des Materiales.

Um nachzuweisen, dass die benutzte Pilzcultur entwickelungsfähig ist und dass das als Zusatz zur Untersuchungssubstanz benutzte Brod und Wasser arsenfrei ist, setzt man bei jedem Versuche eine Controlcultur an. Zu dem Behufe bringt man von demselben Brode, welches man dem zu prüfenden Stoffe zusetzte, in einen Kolben, befeuchtet es mit Wasser, sterilisirt es in gleicher Weise und besät es mit der nämlichen Pilzaufschwemmung, wie das zugehörige arsenverdächtige Material. Tritt nur in der Controle, nicht in dem Kolben mit dem Untersuchungsmateriale Wachsthum ein, so sind in letzterem dem Pilzwachsthum feindliche Substanzen zugegen, die zuvor unschädlich gemacht werden müssen, wenn die biologische Methode mit Aussicht auf Erfolg angewendet werden soll. Etwaiges Vorhandensein von Arsen in dem als Zusatz verwendeten Brod und Wasser würde sich dadurch bemerkbar machen, dass auch der Controlcultur ein Knoblauchsgeruch entströmt. In diesem Falle — der uns übrigens nie vorgekommen ist — muss dann natürlich der ganze Versuch als unbrauchbar und einer Wiederholung mit neuem Untersuchungs- und anderem Zusatzmateriale bedürftig angesehen werden. Schliesslich kann die Controle auch noch ein erwünschtes Vergleichsobject für die Prüfung des Geruches abgeben. Enthält die zu untersuchende Substanz nur ganz minimale Spuren von Arsen und ist man im Zweifel, ob ein in dem sie enthaltenden Kolben auftretender Geruch von Arsen herrührt oder nur der dem Penicillium brevicaule wie allen Schimmelpilzen, aber allerdings nur in verschwindend geringem Maasse zukommende Eigengeruch ist, so kann man durch Vergleichung mit der Controle eher zu einer Entscheidung gelangen.

Wer einen Kolben mit zweifellosem Arsengeruch zu weiterem Vergleiche haben will, was besonders in den ersten Zeiten des Arbeitens mit der Methode nicht unangebracht ist, mag ein paar Milligramm As_2O_3 mit Brod, Wasser und Pilz in derselben Weise und zu gleicher Zeit wie Untersuchungsmaterial und Controle ansetzen.

30*



3. Empfindlichkeit und Spcificität der Methode.

Es ist nun darzulegen, welche grössten und kleinsten Mengen von Arsen und Arsenverbindungen das Penicillium brevicaule durch Geruchentwickelung aufzuzeigen vermag und wie es auf die dem Arsen im chemischen Verhalten nahe stehenden Elemente wirkt.

Um ein Urteil über die Empfindlichkeit der Reaction zu gewinnen, haben wir ganz besonders eingehend die Beeinflussung der arsenigen Säure durch den Pilz studirt. Wir wählten diese Verbindung deshalb, weil sie die praktisch am häufigsten in Betracht kommende ist, weil sie die reactionsfähigste der Arsenverbindungen darstellt und endlich, weil von ihr aller Erfahrung nach am ehesten ein schädigender Einfluss auf lebende Pflanzenzellen zu erwarten steht. Es ergab sich, dass die Reaction im weitesten Umfange brauchbar ist. Ohne Schwierigkeiten gelang es stets noch 0.00001 grm As_2O_3 in einem Kolben mit Brod sicher und deutlich durch die charakteristische Geruchsbildung nachzuweisen; häufig war sogar noch 0·000001 grm As_2O_3, d. h. der millionste Theil eines Grammes, also eine geradezu minimale Menge, erkennbar. Bei dem Nachweise so geringer Quantitäten spielt freilich die Feinheit des Geruchssinnes eine erhebliche Rolle. Die Empfänglichkeit der Nase für den knoblauchartigen Arsengeruch ist im Allgemeinen eine sehr grosse. Sie schwankt indessen bei den einzelnen Individuen und wechselt auch bei derselben Person je nach Disposition (geistige Abspannung, Herabsetzung des Riechvermögens durch vorausgehende Einwirkung anderer Gerüche) und augenblicklichem Zustand der geruchspercipirenden Schleimhaut (Schnupfen und dergleichen). Um aus diesen Umständen resultirende Fehler auszumerzen und gleichzeitig Klarheit darüber zu gewinnen, wie gross die Empfänglichkeit verschiedener Individuen für den Geruch ist, haben wir es für zweckmässig gehalten, stets durch mehrere Personen unabhängig von einander den Geruch prüfen zu lassen. Es hat sich dabei herausgestellt, dass auch Leute mit chemisch nicht besonders gebildeter Nase, wenn nicht im Augenblick gerade eine Erkrankung dieses Organes vorlag, 0.00001 grm noch stets zu erkennen vermochten.

Auf der anderen Seite kann der Gehalt des Brodnährbodens an As_2O_3 ein unbegrenzt grosser sein, ohne dass die Reaction versagt, und zwar ist es ganz gleichgültig, ob man As_2O_3 in Pulverform, oder in gesättigter wässeriger, d. h. etwa 1 procentiger Lösung oder in concentrirtester Lösung in kohlensaurem Alkali verwendet, wenn man nur dafür sorgt, dass das Brod nicht überall gleichmässig stark mit Arseniklösung durchtränkt ist. In Nährlösungen wächst der Pilz noch bei einem Gehalte von 1 As_2O_3 zu 300 bis 400 Flüssigkeit unter lebhafter Knoblauchgeruchs-



bildung. Man hat daher in den Brodkolben dafür zu sorgen, dass „Brodinseln“ vorhanden sind, in welchen die Concentration der gelösten arsenigen Säure nicht mehr als 1:300 bis 400 beträgt. Wie dies geschehen kann, wurde bereits oben bei Erörterung des zum Ansetzen eines Untersuchungsmateriales nöthigen Vorgehens unter Nr. 2 erwähnt: Es ist der zu prüfenden Substanz so viel Brod zuzusetzen, dass von demselben nicht nur alle im Kolben vorhandene Flüssigkeit aufgesaugt wird, sondern dass auch noch einige trockene Brotkrümel an der Oberfläche liegen bleiben, welche späterhin mit der Pilzaufschwemmung durchtränkt werden und dem Mikroorganismus Gelegenheit zu ungehinderter Entwickelung bieten. Gerade in dieser Eigenschaft der von uns benutzten Brodmethode, dass sie auf leichte Weise die schädliche Wirkung grosser Mengen von As_2O_3 auf das Pilzwachsthum ausschalten lässt, liegt ein wesentlicher Vortheil derselben gegenüber dem von Gosio empfohlenen Kartoffelstück- und Kartoffelbreiverfahren.

Die im Wasser unlöslichen oder schwer löslichen, praktisch wichtigen Arsenverbindungen, wie Realgar (As_2S_2), Auripigment (As_2S_3), Scheele'sches Grün (arsenigsaures Kupfer) und Schweinfurter Grün (Doppelverbindung von essigsaurem und arsenigsaurem Kupfer), sowie auch metallisches Arsen selbst können in unbegrenzten Mengen in der zu untersuchenden Substanz vorhanden sein, ohne dass das Pilzwachsthum durch sie eine Beeinträchtigung erfährt. Um festzustellen, welches die geringsten Mengen dieser Körper sind, die der Pilz noch durch deutliche Geruchsentwickelung anzuzeigen vermag, sind wir folgendermaassen vorgegangen: Da es unmöglich ist, die in Betracht kommenden sehr geringen Mengen Bruchtheile von Milligrammen direct abzuwiegen, so stellten wir uns von den Körpern Verreibungen mit reinem Milchzucker her, welche in 0·1 oder 1·0 ^{grm} die gewünschte Menge Arsen oder arsenhaltige Verbindungen enthielten und setzten diese mit Brod und Pilz an. Dabei ergab sich, dass die genannten Arsenverbindungen in Mengen bis zu 0·000 01 ^{grm} hinab, metallisches Arsen — das demnach am wenigsten reactionsfähig ist — noch in Mengen von 0.000 1 ^{grm} deutlich erkennbar sind.

Arsensäure ist in dem gleichen Umfange wie arsenige Säure nachzuweisen.

Von einschneidender Bedeutung für die praktische Verwerthung der biologischen Reaction auf Arsen ist die Frage, ob das Penicillium brevicaule aus anderen, dem Arsen verwandten Elementen und deren Verbindungen gleichfalls knoblauchartig riechende Gase bildet. Es ist dies nicht der Fall. Versuche mit Antimon-, Phosphor- und Wismuthverbindungen, sowie mit zahlreichen anderen Chemikalien ergaben, analog wie beim Arsen angestellt, ein gänzlich negatives Resultat.



4. Art der untersuchten Substanzen.

Nach diesen Versuchen, welche uns über die Empfindlichkeit der Reaction und ihre specifische Beschränkung auf das Arsen Aufschluss gegeben hatten, unternahmen wir eine grosse Reihe von Untersuchungen zur Aufklärung der Ausdehnung, in welcher die Methode unter Bedingungen des praktischen Lebens anwendbar ist. Zu diesem Zwecke wurden einerseits die verschiedensten Materialien mit bekannten Mengen Arsen oder Arsenverbindungen, meist arseniger Säure, versetzt und untersucht, andererseits Stoffe, bei denen ein Arsengehalt in Folge ihrer Herkunft oder Herstellung zu vermuthen war, geprüft. Bei Substanzen der zweiten Kategorie wurde häufig zur Sicherung der Diagnose der rein chemische Nachweis nach den bekannten Methoden mit herangezogen. Der Ausfall der biologischen Reaction wurde in jedem Falle durch mehrere Untersucher geprüft und bestätigt.

Die untersuchten Materialien lassen sich ihrer Natur nach ungefähr in folgende Gruppen eintheilen: 1. Chemikalien; 2. Gebrauchsgegenstände; 3. Nahrungs- und Genussmittel; 4. bei Exhumirungen von Arsenleichen ausser diesen selbst in Betracht kommende Objecte; 5. dem menschlichen und thierischen Körper entstammende Substanzen.

1. Chemikalien. Starke Mineralsäuren, wie H_2SO_4 und HCl, können in Folge ihrer Herstellungsweise Arsen enthalten. Setzt man die Säuren direct mit Brod an, so verhindert ihre Gegenwart die Entwickelung des Pilzes. Man kann aber ihre zerstörende Wirkung durch Neutralisation beseitigen, und zwar am besten durch reinen kohlensauren Kalk, der ohne zu schaden im Ueberschuss vorhanden sein darf. Ebenso kann man Laugen durch mineralische Säuren neutralisiren oder besser noch durch bestimmte organische Säuren, namentlich Weinsäure und Citronensäure, da man von diesen selbst mehr zusetzen darf, als zur genauen Neutralisation erforderlich ist, ohne eine Beeinträchtigung des Pilzwachsthums befürchten zu müssen.

Antiseptica, deren entwickelungshemmende Wirkung sich nicht durch eine vorhergehende chemische Behandlung beseitigen lässt, wie Carbolsäure, Kresole und dergleichen, kann man mit der biologischen Methode nur schlecht auf Arsengehalt prüfen; der Nachweis von Arsen in solchen Substanzen wird allerdings auch wohl praktisch nie in Frage kommen.

Bei Chemikalien, welche den Pilz nicht an seiner Entwickelung hindern, lässt sich die Gegenwart von Arsen leicht auf biologischem Wege erweisen, so z. B. in Schwefel, Bismuthum subnitricum und Magnesia sul-



furica, Substanzen, die als Arzneimittel Verwendung finden und mit Arsen verunreinigt sein können. Auch Abba (2) hat die Methode zur Untersuchung zahlreicher chemischer Körper auf Arsen als brauchbar befunden.

2. Gebrauchsgegenstände. In ausgedehnter Weise wurde die biologische Methode von Gosio (21) und später auch von Abba (2) zum Nachweise von Arsen in Häuten benutzt. Unter den Verfahren, welche angewendet werden, um die aus anderen Welttheilen nach Europa zu importirenden Häute von Wiederkäuern zu conserviren uud vor dem Anfressen durch Nagethiere und Insecten zu schützen, ist eines der am meisten gebrauchten die Arsenicatur derselben, d. h. das Imprägniren der Häute mit Arseniklösung. Als die Pest in Indien ausbrach, erhob sich die Befürchtung, dass an und in den Häuten von Rindern, da diese Thiere nach Meinung mancher Autoren für die Menschenpest empfänglich sein sollten, die Pesterreger eingeschleppt werden könnten, und man beeilte sich, zu entscheiden, ob die Arsenicatur der Häute eine Abtödtung der fraglichen Keime herbeizuführen vermöge. Bei diesbezüglichen Experimenten untersuchten Gosio, sowie Abba zahlreiche Häute auf Arsengehalt und fanden die biologische Methode für diesen Zweck ausserordentlich brauchbar, zumal da sie gestattete, in kürzester Zeit grosse Mengen von Fellproben zu prüfen. Wir haben ebenfalls eine Anzahl von Proben importirter indischer und mexikanischer Rohhäute untersucht und uns dabei von der Verwendbarkeit der Methode für diesen Zweck überzeugt.

Von Papierstoffen mit arsenverdächtigen Farben prüften wir Tapeten, Papierservietten und Lampenschirme. Diejenigen Tapeten, in welchen auf biologischem Wege Arsen nachzuweisen war, gaben auch bei chemischer Untersuchung (Methode Marsh und Gutzeit) positive Arsenreaction; nur waren für den chemischen Nachweis grössere Stücke als für den biologischen, der eben erheblich feiner ist, nöthig. Aus verschiedenen Restaurants entnommene buntbedruckte Papierservietten waren arsenfrei. Andere, nachweislich in Japan angefertigte, mit theilweise leicht durch Wasser ausziehbaren gelben, blauen, rosa und rothen Anilinfarben bedruckte Servietten enthielten Arsen, das chemisch und biologisch nachweisbar war. Mehrere Sorten grüngefärbter Lampenschirme, deren Arsengehalt chemisch constatirt war, gaben bei biologischer Untersuchung starken Knoblauchgeruch. Als zweckmässig erwies es sich, bei den lackirten Schirmen die Harzdecke über der Farbe durch Behandeln mit Alkohol, der nachher durch Erwärmen verjagt wurde, vorgängig zu entfernen, um die Farbe für den Pilz leichter erreichbar und angreifbar zu machen.

An Gespinnstfasern und gewebten Stoffen kamen Kameel-, Rennthier- und Pferdehaare, ungesponnene Wolle und Lumpen



zur Untersuchung. Die Objecte entstammten der Ladung eines gestrandeten Schiffes und waren zur Prüfung auf Arsengehalt eingeliefert, da im wassergefüllten Schiffsraum mit ihnen zusammen ein gesprungenes Fass Arsenik gelegen hatte. Ueberall, wo chemisch Arsenik gefunden wurde, war es auch biologisch sehr deutlich nachzuweisen.

Bekanntlich werden Schrotkörner aus Blei mit einem Zusatz von metallischem Arsen hergestellt. Feinkörniges Schrot, sogen. Vogeldunst, gab, mit dem Penicillium brevicaule in der üblichen Weise geprüft, Knoblauchgeruch.

Ueber den Arsengehalt von Wandtafelkreiden liegt eine interessante Arbeit von Gaffky (16) vor: Ein Professor der Anatomie, der viel mit bunten Tafelkreiden zu zeichnen liebte, erkrankte an einer chronischen Arsenvergiftung; die von ihm benutzten Kreiden wurden bei chemischer Untersuchung arsenhaltig befunden. Wir prüften neun verschieden gefärbte, aus mehreren Fabriken stammende Tafelkreiden. Von diesen enthielten je eine blau, roth und gelb gefärbte Arsen. Es scheint daher noch immer bei der Verwendung von Tafelkreiden Vorsicht geboten zu sein.

Die früher bei der Herstellung von Anilinfarben übliche Verwendung von Arsensäure ist mehr und mehr verlassen worden. Die Mehrzahl der von uns untersuchten, in der bakteriologischen Technik gebräuchlichen Anilinfarbstoffe war arsenfrei; nur in einem älteren Fuchsinpräparat und in einer Sorte Malachitgrün konnte Arsen auf biologischem Wege aufgefunden werden.

Einige beim Ausmalen von Zimmern in einem Neubau benutzte Malerfarben, darunter eine dem Schweinfurtergrün ähnliche und eine blaue, angeblich arsenhaltige untersuchten wir mit negativem Ergebnisse auf Arsen.

Morpurgo und Brunner (36) haben bei der Untersuchung von Theerfarbstoffen sich einer Modification des Gosio'schen Kartoffelverfahrens bedient. Sie übertragen eine 2 Tage alte Kartoffelcultur des Pilzes in toto in ein Röhrchen, welches 5 grm des Farbstoffes, vermischt mit 2 grm Weinsäure und sterilisirt, enthält; die Geruchsentwickelung soll dann schon nach 4 Stunden deutlich sein. Wir können in diesem Vorgehen gegenüber unserer Brodmethode keinen Vortheil erblicken. Wenn auch der Geruch bei dem Verfahren der beiden Autoren schnell nach dem Pilzzusatz auftritt, so ist doch der Zeitgewinn nur ein scheinbarer, da zunächst 2 Tage vergehen müssen, ehe die Cultur zum Zusatz reif ist.

3. Nahrungs- und Genussmittel. Arsenhaltiges Mehl ist bereits von Abba (1) nach Gosio's Kartoffelmethode mit Erfolg untersucht worden. Wir prüften Mehl, das wir mit arseniger Säure versetzt hatten, ohne Zu-



satz von Brod, da das Mehl, angefeuchtet und im Autoclaven sterilisirt, schon an sich einen günstigen Nährboden für den Pilz abgiebt, und konnten mit Leichtigkeit das Arsen nachweisen.

Wie Mehl ist auch Milch ohne Brodzusatz für die Züchtung des Pilzes geeignet. Es gelang uns, auch hierin ganz geringe zugefügte Mengen (0·00001 As_2O_3 in 10 ccm Milch), wie schon vor uns Gosio, durch die Geruchsreaction zu ermitteln.

In Erinnerung daran, dass gelegentlich, wenn auch nicht in Deutschland, von gewissenlosen Händlern Fleisch zum Zwecke der Conservirung mit arseniger Säure behandelt worden ist, haben wir die Untersuchung auch auf dieses Nahrungsmittel ausgedehnt. Ein Zusatz von 0·000001 As_2O_3 zu 10 grm frischen oder gepökelten Fleisches gab noch eine erkennbare Entwickelung von Knoblauchgeruch. Obwohl der Pilz auch auf Fleisch allein gedeiht, so haben wir bei der Untersuchung doch vorgezogen, das Fleisch mit Brod zu mischen, weil ein kohlehydrathaltiger Nährboden den Pilz üppiger wachsen lässt.

Thee, Cacaobohnen, Nelken und Hopfen, aus dem schon erwähnten gestrandeten Schiffe stammend, in dessen mit Wasser erfülltem Laderaum ein Fass mit arseniger Säure geplatzt war, ergaben, biologisch geprüft, keine Geruchsentwickelung und waren auch nach dem Ausfall der chemischen Prüfung (Methode Gutzeit) als arsenfrei anzusehen.

Von zwei zum Färben von Wurst bestimmten Farbstoffen lieferte der eine eine allerdings ganz minimale Geruchsentwickelung. Drei Arten gefärbter Bonbons erwiesen sich chemisch und biologisch als arsenfrei.

Von natürlichen arsenhaltigen Mineralwässern wurden Levico (Marke „schwach") und Roncegno untersucht. Bereits 50 ccm dieser Wässer lieferten unter Einwirkung des Penicilliums deutlich den charakteristischen Geruch der flüchtigen Arsenverbindungen.

4. Bei Exhumirungen von Arsenleichen ausser diesen selbst in Betracht kommende Objecte. Im Verlaufe der Untersuchungen stieg naturgemäss der Gedanke auf, dass die biologische Methode sich auch für den Gerichtschemiker bei der Exhumirung von Leichen brauchbar erweisen könnte. Wegen des Nachweises von Arsen in den Leichentheilen selbst auf den nächsten Abschnitt verweisend, wollen wir hier nur erwähnen, dass ein Zusatz von Arsenverbindungen zu Erde, Sand und Holz mittels der Brodmethode unschwer festzustellen ist.

5. Dem menschlichen und thierischen Körper entstammende Substanzen. Von grösstem Interesse war die Frage, ob und wo sich im Körper von Menschen und Thieren bei absichtlicher oder un-

absichtlicher Aufnahme von Arsen dasselbe mit Hülfe der biologischen Methode auffinden lässt.

Wir begannen unsere Untersuchungen damit, dass wir zerkleinerte Kaninchenorgane mit abgemessenen Mengen As_2O_3 versetzten. Entsprechend den früher erwähnten ähnlichen Versuchen mit Muskelfleisch, glückte, wie zu erwarten stand, auch hier der Nachweis.

Dann schritten wir dazu, die Methode auf die Organe mit As_2O_3 vergifteter Thiere anzuwenden. In einer ersten Versuchsreihe injicirten wir Meerschweinchen von ca. 300 grm Gewicht subcutan in die Flanke As_2O_3 in Mengen von 0·001 bis 0·2 grm. Das Meerschweinchen, welches 0·001 grm erhalten hatte, blieb nach ziemlich schwerer Erkrankung am Leben. 2 mg wirkten in etwa 20 Stunden tödtlich; 4, 10 und 20 mg führten den Tod der Thiere in $1^1/_2$ bis $2^1/_2$ Stunden herbei. Leber, Lungen, Herz und Nieren der verendeten Meerschweinchen wurden, jedes Organ für sich, mit Brodzusatz sterilisirt und mit dem Penicillium brevicaule besät. In allen den genannten Organen war Arsen nachzuweisen. Bemerkenswerth ist dabei, dass bei dem Thier, welches 2 mg As_2O_3 empfangen hatte, die von der Niere gelieferte Reaction weit stärker war als die von den anderen Organen erhaltene, vermuthlich, weil in der Niere, als dem hauptsächlich das Gift ausscheidenden Organ, das Arsen sich besonders stark angehäuft hatte.

In einer zweiten Versuchsreihe wurden je ca. 20 mgr As_2O_3 in wässeriger Lösung 3 Meerschweinchen mittels Schlundrohres in den Magen gebracht. $2^1/_2$ bis 6 Stunden nach der Injection starben die Thiere. Magen, Dünndarmstücke, Leber, Lungen, Herz, Nieren und Oberschenkelmusculatur derselben enthielten biologisch auffindbare Mengen von Arsen.

Zur Controle für beide Versuchsserien wurden auch Organe nicht mit As_2O_3 behandelter Meerschweinchen mit Brod und Penicillium brevicaule angesetzt; dabei entstand, wie vorauszusehen, keine Entwickelung von knoblauchähnlichen Gerüchen.

Der positive Ausfall der Versuche mit den Organen vergifteter Meerschweinchen lässt den Schluss zu, dass auch bei der Untersuchung der Organe mit Arsen vergifteter Menschen die Methode nicht versagen wird.

Die Arsenvergiftungen beim Menschen erfolgen in der überaus grössten Mehrzahl der Fälle durch Aufnahme des Giftes in den Verdauungscanal; weit seltener sind Intoxicationen von der Haut aus oder durch Einathmung arsenhaltiger Gase. Bei dieser Sachlage ist in Fällen von Arsenvergiftung die Untersuchung des Mageninhaltes eine der häufigsten Aufgaben der Toxicologie. Um zu prüfen, ob auch hierbei die biologische Reaction anwendbar ist, erbaten wir uns von Hrn. Prosector Dr. E. Fraenkel und Hrn. Dr. Krause im Eppendorfer Krankenhause Mageninhalt einer



Anzahl von Leichen, für dessen freundliche Ueberlassung wir den beiden Herren zu bestem Danke verpflichtet sind. Das erhaltene Material zeigte in den einzelnen Fällen, elf an der Zahl, die grössten Verschiedenheiten hinsichtlich Menge, Consistenz, Farbe und Säuregehalt. Der Mageninhalt jeder Leiche wurde für sich untersucht, und zwar in eine Anzahl von Portionen eingetheilt, von denen jede mit Ausnahme einer einen bestimmten Zusatz von arseniger Säure erhielt und mit Brod und Pilz in der üblichen Weise angesetzt wurde. Es ist dabei hervorzuheben, dass es keinen Unterschied macht, ob man die gewünschte Arsenmenge zu 1, 10, 20, 50 oder mehr Cubikcentimeter des Untersuchungsobjectes hinzufügt; je grösser die Quantität des Untersuchungsmateriales, desto grösser ist der Kolben, Brod- und Pilzzusatz zu bemessen, — die Reaction selbst aber erfolgt stets in der gleichen Weise. Die nicht mit Arsen versetzte Probe gab, mit Brod und Pilz beschickt, die Controlcultur ab; das in allen Fällen festgestellte Ausbleiben des Knoblauchgeruches bei dieser Cultur erwies, dass der Mageninhalt an sich arsenfrei war.

Der starke Salzsäuregehalt einzelner Magensäfte verhindert oder hemmt die Entwickelung des Pilzes. Wir hatten dies von vornherein erwartet und in jedem Falle bei einem Theile der Proben die Säure durch Zusatz von reinem präcipitirten Calciumcarbonat im Ueberschuss neutralisirt. Es empfiehlt sich, jeden zu untersuchenden Magensaft so vorzubereiten, da man sich dadurch jeder Rücksicht auf den Säuregehalt desselben enthebt. Die Gegenwart selbst grosser Mengen von $CaCO_3$ beeinträchtigt, wie schon oben erwähnt, das Pilzwachsthum nicht.

Unter Berücksichtigung dieser Cautele gelang es stets, Mengen bis zu 0·00001 ^{grm} As_2O_3 hinab zum Nachweis zu bringen. Andererseits war auch bei massenhaftem Arsengehalt des Mageninhaltes, selbst dann, wenn ihm $^1/_5$ seines Volumens gepulverter Arsenik zugesetzt worden war, die biologische Methode von promptestem Erfolge gekrönt.

In stinkende Fäulniss übergegangener Mageninhalt liess sich ebenso gut behandeln wie frischer. Durch die Sterilisation wird nämlich nicht nur weitere Fäulniss inhibirt, sondern auch der Fäulnissgeruch beseitigt, während das Penicillium beim Wachsthum auf dem ehedem putriden Materiale nur den erwünschten Knoblauchgeruch, aber keine störenden Riechstoffe anderer Art entwickelt.

Die Gegenwart des bekannten Antidotum Arsenici im Mageninhalte stört den Verlauf der Reaction nicht, wenn man sich gewöhnt hat, den Brotzusatz nicht zu sparsam zu bemessen.

Wie im Mageninhalte liess sich auch in Dünndarminhalt und Fäces ein Zusatz von As_2O_3 mittels des Penicillium brevicaule ausfindig machen.



Im Verlaufe unserer Untersuchungen bot sich uns die günstige Gelegenheit, Haare und Urin von einem Manne, der einen Selbstmordversuch durch Verschlucken einer Messerspitze Schweinfurter Grün begangen hatte, aber Dank bald eingeleiteter Behandlung mit dem Leben davon kam, auf Arsengehalt untersuchen zu können. Wir verdanken das Material dem gütigen Entgegenkommen der HHrn. Prof. Dr. Rumpf und Dr. Müller vom Eppendorfer Krankenhause. Der am 8. Tage nach der Vergiftung, d. h. zu einer Zeit, als bereits seit 3 Tagen die letzten Symptome der Arsenvergiftung geschwunden waren, entleerte Urin des Patienten gab, in Menge von 50 und 100 ^{ccm} untersucht, einen schwachen, aber unverkennbaren Knoblauchgeruch. 1·1 ^{grm} zu der gleichen Zeit abgeschnittener Kopfhaare entwickelten, mit Brod und Penicillium brevicaule wie üblich angesetzt, den Geruch in sehr intensiver Weise. Einen Monat nach der Vergiftung von dem Patienten entleerter Harn lieferte dagegen, in Menge von 300 ^{ccm} angesetzt, keine Geruchsentwickelung mehr.

Diese Ergebnisse legten es nahe, zu untersuchen, ob auch in Urin und Haaren von Personen, die in ihrem Berufe oder durch sonstige Lebensverhältnisse Arsenvergiftungen ausgesetzt sind, das Gift auf biologischem Wege nachzuweisen ist.

Vier, in drei verschiedenen Arbeitsstätten thätige Personen, die das Ausstopfen von Thieren als Gewerbe betreiben und dabei, wie gebräuchlich, arsenhaltige Seifen zum Conserviren der Bälge benutzen, lieferten uns ein Quantum ihres Harnes zur Untersuchung. Der Nachweis von Arsen gelang leicht im Harn von zweien dieser vier Personen; schon 100 ^{ccm} Harn gaben eine unverkennbare Geruchsentwickelung. Beide Individuen, Vater und Sohn, lagen in einem und demselben Arbeitsraume ihrem Gewerbe ob. Im Harn der beiden anderen Präparatoren war, obwohl bis zu 500 ^{ccm} Urin in Arbeit genommen wurden, kein Arsen zu entdecken. Nähere Nachforschungen ergaben, dass der eine der beiden Männer bereits seit Jahresfrist nicht mehr mit Arsen gearbeitet hatte, der Andere dagegen, früher Diener in einem chemischen Institute, die Gefährlichkeit seiner Arsenseife sehr genau kannte, und dieselbe nur mit grösster Vorsicht benutzte. Bei dieser Lage der Dinge war der negative Arsenbefund in dem Harn der beiden Individuen verständlich.

Es fand sich fernerhin Gelegenheit, den Urin von zwei Personen, die seit mehreren Jahren in einer Wohnung mit schwach arsenhaltigen Tapeten wohnten, auf Arsen zu untersuchen. Auch hier war kein Arsen nachzuweisen. Es fehlte bei den beiden Leuten übrigens jedes Symptom einer auch noch so leichten chronischen Arsenvergiftung. Die Wände der Zimmer waren frei von Schimmel, und niemals war in den Wohnräumen ein knoblauchähnlicher Geruch bemerkt worden.



Sehr interessante Ergebnisse konnten wir bei der Untersuchung von Haaren und Urin solcher Patienten, welche zu therapeutischen Zwecken Arsen in Form des officinellen Liquor Fowleri oder der Pilulae asiaticae einnahmen, gewinnen. Ein Patient erhielt vom 17. I. bis 3. II. 1899 innerlich im Ganzen 0.119 grm As_2O_3. 0·85 grm dann abgeschnittener Kopfhaare ergaben deutliche Geruchsentwickelung. Derselbe Patient nahm vom 3. II. bis 17. III. noch weiter Arsen, so dass er im Ganzen 0·693 grm As_2O_3 empfangen hatte. Dann wurden die Haare bis auf 7 mm Länge abgeschnitten: 1·0 grm dieser Haare reagirten deutlich positiv.

Ein zweiter Patient bekam vom 24. I. bis 3. II. subcutan Liquor Kalii arsenicosi in täglichen Dosen von 0·084 grm steigend auf 0·15. 0·95 grm am 3. II. abgeschnittene Kopfhaare gaben kräftige Arsenreaction. Ebenso 1·0 grm Haare, welche am 19. III. abgeschnitten worden waren, nachdem innerlich vom 25. II. bis 17. III. noch eine Menge von 0·187 grm As_2O_3 die Person erhalten hatte.

Zwei andere Individuen nahmen per os vom 23. II. bis 17. III. in Summa 0·21 bezw. 0·226 grm As_2O_3. 1·0 grm am Ende der Kur abgeschnittene Haare enthielten deutlich nachweisbar Arsen.

Eine fünfte Person empfing vom 20. XII. 1898 bis 17. I. 1899 im Ganzen 0·168 grm As_2O_3. Am 23. I. wurden ihr die Kopfhaare auf 7 mm Länge geschnitten. Am 17. III., also etwa 2 Monate nach Aussetzen der Arsenaufnahme, wurden die Haare wiederum auf 7 mm geschnitten. Eine Probe von 0.5 grm der am 17. III. entfernten Haare gab, biologisch untersucht, starken Knoblauchgeruch. — Für die Uerlassung der Haarproben sind wir Hrn. Dr. O. Schmidt in Freiburg i/S. zu Danke verpflichtet.

Zur Controle untersuchte Haare von Leuten, deren Körper kein Arsen zugeführt worden war, erwiesen sich als arsenfrei.

Das durch diese Versuche belegte leichte Uebergehen von Arsen in die Haare ist den Gerichtsärzten und -Chemikern lange bekannt, wie eine Durchsicht der gerichtlich-medicinischen Lehrbücher zeigen kann. Die starke Wirkung innerlich genommenen Arsens auf die Haut ist therapeutisch ja wohlbekannt.

Für die Ausscheidung des aus medicamentösen Gründen aufgenommenen Arsens durch den Urin ist u. A. folgende Beobachtung bezeichnend: Ein 30jähriger Mann nahm 12 Tage nach einander täglich 5 Tropfen Liquor Forleri gleich 2 mg As_2O_3 pro die ein. Am 13. Tage, nachdem Abends vorher die letzte Dosis Arsen eingeführt worden war, wird der Morgenurin aufgefangen und, in verschieden grosse Portionen eingetheilt, biologisch auf Arsen geprüft. Schon in 10 ccm Harn war Arsen nachzuweisen; stärker war die Reaction bei Verwendung von 30 ccm, während 75 ccm einen geradezu intensiv zu nennenden Knoblauchgeruch entwickelten.



Vor dem Beginn der Arsenmedication war der Harn des Individuums ebenfalls biologisch geprüft und arsenfrei befunden worden.

Selbstversuche, welche Einer von uns unternahm, zeigten ebenfalls, wie schnell in den Magen aufgenommenes Arsen durch den Urin ausgeschieden wird und wie leicht es darin mit dem Penicillium brevicaule nachzuweisen ist. Schon eine einmalige Aufnahme von 5 Tropfen Liquor Fowleri (= 2 ^{mg} As_2O_3) in den Magen lässt sich durch den Arsengehalt des Urins nachweisen. Von unseren Protocollen greifen wir folgendes heraus: Die Versuchsperson nimmt um 8^h früh 5 Tropfen Liquor Fowleri ein. Von den zu gleicher Zeit entleerten 150^{ccm} Urin werden 100 in der üblichen Weise mit Brod und Penicillium brevicaule angesetzt. Um 12^h Mittags 100^{ccm} Harn entleert; dieselben im Ganzen angesetzt. Um 4^h Nachmittags 115^{ccm} Urin entleert; davon 100^{ccm} angesetzt. Um 11^h Abends 400^{ccm} Urin entleert; davon 125^{ccm} angesetzt. Geruchsfrei bleiben die Culturen mit dem Urin von 8^h früh und 11^h abends. Die Cultur mit dem 12^h-Harn giebt schwachen, die mit dem 4^h-Harn stärkeren Knoblauchgeruch. Der Versuch zeigt, wie schnell die Ausscheidung des Arsens vor sich geht. Schon der bis zur 4. Stunde nach der Arsenaufnahme durch die Nieren passirte Urin enthält Arsen, noch mehr der von der 4. bis 8. Stunde abgeschiedene. Zu dieser Zeit scheint das Arsen bereits in der Hauptmenge ausgeschieden zu sein, da später entleerter Harn keine Geruchsreaction mehr liefert.[1]

Bei einmaliger Ingestion von 1 Tropfen Liquor Fowleri (= 0·4^{mg} As_2O_3) ist es nicht möglich, das Arsen im Urin auf biologischem Wege zu entdecken.

Es bedarf wohl kaum der Erwähnung, dass zwischen zwei Versuchen an derselben Person immer ein Zeitraum von mindestens 14 Tagen lag, während dessen jede Arsenaufnahme unterblieb.

Da nach Angabe von Shattuck (51) auch im Urin zahlreicher ganz gesunder Leute, die nie Arsen absichtlich genommen haben, in Amerika wenigstens, Arsen zu finden sein soll, so prüften wir auch Harn von 9 gesunden Personen in Menge von 0.5 bis 2·0 Litern mit der Pilzreaction auf Arsengehalt. Das Resultat war in allen Fällen ein negatives. Wir versuchten nun noch grössere Mengen Urin anzusetzen und dampften zu diesem Zwecke die Harne auf den 10. bis 20. Theil ihres Volumens ein. Auch hier blieb die Reaction negativ; doch wollen wir nicht versäumen,

[1] Zur Orientirung über das, was in der Litteratur bezüglich der Ausscheidung des Arsens aus dem Körper bisher bekannt geworden ist, eignet sich ganz besonders die Arbeit von Scherbatscheff, Du temps pendant lequel l'arsénic employé en médecine peut rester dans l'organisme. *Annales d'Hygiène.* 1898. Bd. XXXIX. S. 107.

zu bemerken, dass in stark eingedampften und mit Brod zu Nährböden verarbeiteten Urinen das Penicillium manchmal recht mangelhaft gedeiht, so dass wir unsere Untersuchungen in dieser Richtung nicht als ganz beweisende angesehen wissen wollen. Richter (40) hat auf Strassmann's Veranlassung in Berlin übrigens auf chemischem Wege grosse Urinmengen einer Anzahl gesunder Personen auf Arsen untersucht und ebenfalls kein Arsen auffinden können. Die Angaben Shattucks sind daher entweder irrthümlich, oder nur für Amerika gültig, wo man wohl etwas leichtsinniger als bei uns mit arsenhaltigen Substanzen umgeht und daher eher Gelegenheit zur Aufnahme des Giftes in den Körper hat. Aeltere, denjenigen Shattucks ähnliche Behauptungen von Orfila, Devergie und Couèrbe, denen zufolge normaler Weise namentlich in den Knochen Arsen im menschlichen Körper vorkommen soll, haben sich bekanntlich ebenfalls nicht bestätigt.

5. Art, chemischer Nachweis und Giftigkeit der entwickelten gasförmigen Substanzen.

Für manche Zwecke kann es erwünscht sein, bei der biologischen Methode nicht nur mittels des Geruchssinnes das Vorhandensein von Arsen festzustellen, sondern auch den chemischen Nachweis dafür zu erbringen, dass die entwickelten riechenden Gase Arsenverbindungen sind. Wie dieser Nachweis zu führen ist, wird von der Art der Gase abhängen.

Die älteren Autoren, welche über die Entwickelung flüchtiger Arsenverbindungen in Zimmern mit arsenhaltigen Tapeten oder Anstrichen geschrieben haben, sind zum Theil der Ansicht gewesen, dass das gebildete Gas Arsenwasserstoff sei, zum Theil, dass es eine organische Arsenverbindung, wie z. B. Kakodyl, darstelle. Ihre Meinungsäusserungen entsprangen indessen nur theoretischen Erwägungen und stützten sich nicht auf experimentelle Grundlagen. Die ersten Untersuchungen stammen von Fleck (14), der 1872 die Zusammensetzung der in verschimmelten arsenhaltigen Medien gebildeten, knoblauchartig riechenden Gase festzustellen versuchte und angab, dieselben seien, da sie sich angeblich gänzlich in alkalischer Silbernitratlösung absorbiren liessen, nichts anderes als reiner Arsenwasserstoff. Dagegen beobachtete Hamberg (27), dass die von zersetzten arsenhaltigen Leichentheilen exhalirten Gase durch Silberlösung nur zum kleineren Theile aufgenommen wurden, also nicht allein aus Arsenwasserstoff bestehen konnten.

Vermuthlich werden die von den verschiedenen Arsen angreifenden Schimmelpilzen und von anderen, etwa ausserdem noch existirenden, auf Arsen einwirkenden Kleinwesen gebildeten flüchtigen Arsenverbindungen



nicht alle gleicher Natur sein, — eine Frage, welche noch besonderen Studiums bedarf.

Wir haben uns darauf beschränkt, die Art der vom Penicillium brevicaule entwickelten Arsengase zu studiren und sind zu dem Ergebnisse gelangt, dass dieselben vielleicht zum kleineren Theile aus Arsenwasserstoff bestehen, zum grösseren Theile dagegen organischer Natur sind und vermuthlich der Gruppe der Arsine angehören. Die genaue Charakterisirung dieser organischen Verbindungen gelang uns leider ebenso wenig wie Gosio. Im Wege standen einerseits die besonderen Schwierigkeiten, mit welchen die Kennzeichnung der in die so wenig erforschte Gruppe der Arsine gehörigen Substanzen zu kämpfen hat. Dann aber ist auch die Menge der als Untersuchungsmaterial erhältlichen gasförmigen Arsenverbindungen eine weit geringere, als man nach dem intensiven Geruch, den die Culturen geben, zunächst vermuthen sollte. Es ist ja bekannt, dass gerade knoblauchartig riechende Stoffe noch in ausserordentlich starker Verdünnung sehr deutlich wahrnehmbar sind. Bruchtheile von einem Milligramm arseniger Säure enthaltende und beständig gut gelüftete Pilzculturen strömen wochen- und monatelang einen intensiven Knoblauchgeruch aus; wochen- und monatelang hat der Pilz also an einer so minimalen Menge arseniger Säure genug, um fortwährend kräftigen Knoblauchgeruch zu produciren. Man kann sich darnach eine Vorstellung davon bilden, wie gering die Menge Arsen ist, die zu einem gegebenen Augenblicke sich in gasförmigem Zustande im Kolben befindet. Faulende, 1 ^{grm} As_2O_3 enthaltende Leichentheile, welche Hamberg (27) in einem geräumigen Kolben aufbewahrte, lieferten $9^1/_2$ Jahre lang Knoblauchgerüche; nach Ablauf dieser Zeit war immer noch mehr als die Hälfte des ursprünglich vorhandenen Arsens unvergast geblieben.

Für den chemischen Nachweis des Arsens in den riechenden Gasen erschien es am einfachsten, sich des Princips der bekannten Gutzeit'schen Arsenreaction zu bedienen. In den Luftraum des Culturkolbens wird ein mit einem Tropfen Silbernitratlösung 1 + 1 betupfter Fliesspapierstreifen hinein gehängt. Die Gegenwart von Arsenwasserstoff ruft eine Gelbfärbung des Papiers an der mit dem Reagens imprägnirten Stelle hervor (Bildung von [$AsAg_3.3AgNO_3$]), die allmählich in eine braune bis schwarze Färbung (Ausscheidung von metallischem Silber) übergeht, ein Umschlag, den man momentan durch Befeuchten mit Wasser hervorrufen kann. Indessen giebt die Methode in den Culturkolben keine einwandfreien Resultate, denn wir sahen auch in arsenfreien Culturen bisweilen ähnliche Verfärbungen des Papiers auftreten. Es ist anzunehmen, dass dieselben hier durch arsenfreie, gasförmige Producte des Pilzwachsthums entstehen. Um H_2S, der analoge Färbung wie AsH_3 auf Silberpapier hervorruft, handelte es sich

nicht, da dessen Abwesenheit durch Bleipapier constatirt wurde. Vielleicht entsteht die Färbung, wofür gleich zu erwähnende Beobachtungen sprechen, durch Bildung von Silbercarbonat.

Nachdem sich die gewöhnliche Gutzeit'sche Methode somit als nicht brauchbar erwiesen hatte, erdachten wir eine Modification derselben, welche es ermöglichen sollte, das während einer längeren Culturperiode im Kolben entwickelte Arsengas derart aufzufangen, dass es später im Marsh'schen Apparate chemisch nachgewiesen werden könnte. Zu diesem Ende vertauschten wir den Wattebausch in der Mündung der Kolben nach der Sterilisirung und Besäung derselben mit einem Gummistopfen, durch dessen Bohrung ein nicht zu enges, oben mit Wattebausch verschlossenes Glasrohr in den Kolben hineinragte. Das untere offene Ende der Glasröhre war nach oben umgebogen und enthielt eine Mischung von Silbernitrat in Pulverform mit Asbest. Diese Vorrichtung bedingte, dass die in der Cultur entwickelten Gase nur durch das Glasrohr in's Freie entweichen konnten, wobei sie das durch die Feuchtigkeit der Kolbenluft z. Th. in gesättigte Lösung gebrachte $AgNO_3$ passiren und dessen Wirkung unterliegen mussten. In der konzentrirten Silberlösung wird nun thatsächlich Arsen absorbirt. Bringt man den Röhreninhalt aus einem wie beschrieben hergerichteten, etwa 20 ^{mgr} As_2O_3 enthaltenden und einige Tage bebrüteten Kolben in den Marsh'schen Apparat, so erhält man einen zwar spärlichen, aber immerhin deutlichen Arsenspiegel. Bei der geringen Menge des dabei verfügbaren Untersuchungsmateriales ist es schwer zu sagen, in welcher Verbindung das Arsen in der Silberasbestmischung enthalten ist. Da es bekannt ist, dass AsH_3 durch koncentrirte $AgNO_3$-Lösung unter Bildung der Doppelverbindung [$AsAg_3 . 3AgNO_3$] aufgenommen wird, so lag es nahe, zunächst zu vermuthen, dass der Pilz AsH_3 entwickele und dass das Arsen in der genannten Verbindung mit Silber im Röhrcheninhalt enthalten sei. Für diese Annahme sprach auch der Umstand, dass sich in den Röhrchen schon nach 24stündigem Bebrüten der Kolben eine an der Berührungsstelle von Kolbenluft und $AgNO_3$ beginnende, allmählich stärker werdende gelbe Ausscheidung bemerken liess, die ihrem Aussehen nach sehr wohl die erwähnte Arsen-Silber-Verbindung sein konnte. Jedoch zeigte sich die gleiche gelbe Ausscheidung auch in arsenfreien Kolben. Sie bestand hier, wie die nähere Untersuchung ergab, aus kohlensaurem Silber; die mit Wasser abgespülte gelbe Substanz erschien unter dem Mikroskop als zusammengesetzt aus drusenartig angeordneten Täfelchen, die auf Salzsäurezusatz CO_2 unter Abscheidung von AgCl bildeten. CO_2 entwickelt der Pilz, wie später noch zu erwähnen sein wird, in grossen Mengen; gleichzeitig entstehende Basen binden die HNO_3 des $AgNO_3$, wodurch die krystallinische Ausscheidung von Silbercarbonat ermöglicht wird. Durch den



gleichen chemischen Vorgang entsteht Silbercarbonat auch beim Einhängen der $AgNO_3$-Röhrchen, in den Luftraum von Kolben, auf deren Boden sich Ammoniumcarbonat befindet. Auch in den arsenhaltigen Kolben erwies sich die gelbe Substanz als Silbercarbonat. Jedoch wollen wir es offen lassen, ob hier nicht am Ende doch Spuren der Verbindung $[AsAg_3 . 3AgNO_3]$ beigemischt gewesen sind. Denn, wenn wir auch nicht im Stande waren, bei Zusatz von Wasser zu der gelben Masse eine Abscheidung von metallischem Silber, wie sie die betreffende Verbindung dabei giebt, zu erkennen, so ist doch nicht zu vergessen, dass die verfügbaren Mengen Untersuchungssubstanz sehr geringe waren und dass selbst bei Zuhülfenahme des Mikroskopes die Abscheidung kleinster Mengen metallischen Silbers durch die grossen Mengen von Silbercarbonatkrystallen verdeckt und unsichtbar gemacht werden konnte.

Jedenfalls wird das Penicillium brevicaule, wenn überhaupt, so doch im Verhältniss zu den entwickelten anderen arsenhaltigen Gasen Arsenwasserstoff nur in geringer Menge bilden. Das Vorhandensein von Arsen in den mit $AgNO_3$ und Asbest gefüllten Röhrchen beweist natürlich nicht ohne Weiteres, dass das in den Culturen entwickelte Gas AsH_3 ist; denn es ist sehr wohl denkbar, dass auch andere flüchtige Arsenverbindungen als AsH_3 mit $AgNO_3$ eine Doppelverbindung eingehen oder von ihm absorbirt werden und mithin bei der gewählten Versuchsanordnung in den Röhrchen für den chemischen Nachweis festgehalten werden können. Als Beweis dafür kann gelten, dass, wie schon Gosio fand, eine verdünnte Silberlösung, in der Gase aus arsenhaltigen Penicillium brevicaule-Culturen absorbirt werden, auf Zusatz von Ammoniak im Ueberschusse einen starken knoblauchartigen Geruch entwickelt, was nicht der Fall ist, wenn man reinen AsH_3 in verdünnter Silberlösung absorbiren lässt und dann zu dieser Ammoniak hinzufügt. Vielleicht sind die basischen Gase, welche die HNO_3 des $AgNO_3$ in den Röhrchen binden und dadurch die Entstehung von Silbercarbonat möglich machen, arsenhaltig.

Leicht und dabei anscheinend vollständig können die vom Penicillium brevicaule entwickelten arsenhaltigen Gase von saurer Kaliumpermanganatlösung absorbirt werden. Es schien uns, dass man mit Hülfe des $KMnO_4$ unter gleichen Versuchsbedingungen grössere Mengen von Arsen aufzufangen vermag als in den mit $AgNO_3$ und Asbest beschickten Röhrchen. Wir halten daher die von Gosio als brauchbar befundene $KMnO_4$-Methode für die beste zum chemischen Nachweis des Arsens in den vom Penicillium brevicaule entwickelten Gasen. Man leitet dabei die Luft der Culturkolben entweder continuirlich wenigstens mehrere Stunden oder aber, was bequemer und besonders dann angebracht ist, wenn man geräumige Kolben zur Cultur verwendet, von Zeit zu Zeit durch eine mit H_2SO_4 an-



gesäuerte $KMnO_4$-Lösung von 50 bis 60° C. und prüft das Filtrat dieser Lösung dann im Marsh'schen Apparat. Der Arsenspiegel ist übrigens auch bei Gegenwart erheblicher Mengen von Arsen im Nährsubstrat und bei Durchleitung eines grossen Gasvolumens kein besonders kräftiger.

Nach Gosio sind die vom Penicillium brevicaule gebildeten Arsengase vermuthlich stickstofffrei; auf stark eiweisshaltigen, kohlehydratfreien Substraten soll der Pilz angeblich keine nach Knoblauch riechenden Gase entwickeln. Diese Beobachtung vermögen wir nicht in vollem Umfange zu bestätigen. Auch in kohlehydratfreien Eiweissnährböden entwickelt das Penicillium Gase von Knoblauchgeruch; wenn es dieselben hier in geringerem Grade als auf kohlehydrathaltigen Medien bildet, so kann der Grund dafür einfach darin liegen, dass die Entwickelung des Penicilliums bei Abwesenheit von Kohlehydraten ein starke herabgesetzte und in Folge dessen auch die biologische Function der Arsenzersetzung eine weniger intensive ist.

Welcher chemische Process die Bildung der arsenhaltigen Gase herbeiführt, ob Reduction oder Oxydation, ist, so lange man die Natur der Gase und den Stoffwechsel des Pilzes nicht genau kennt, nicht sicher zu entscheiden.

Wie es überhaupt kommt, dass bestimmte Schimmelpilze Arsen und seine Verbindungen unter Bildung gasförmiger arsenhaltiger Substanzen zerlegen, ist eine Frage, die zu erörtern müssig ist, da hierbei intime biologische, unserer Erkenntniss noch verschlossene Vorgänge in Frage kommen. Es sei nur erwähnt, dass von Bolas (9) die Vermuthung ausgesprochen worden ist, die Zersetzung von arseniger Säure sei auf den Selbsterhaltungstrieb der Pilze zurückzuführen; sie suchten die ihrer Entwickelung feindliche As_2O_3 auf diese Weise zu entfernen. Die Unzulänglichkeit und Unwahrscheinlichkeit dieses Erklärungsversuches liegt zu sehr auf der Hand, um einer weiteren Discussion zu bedürfen. Ob Arsen bei dem Aufbau der Leibessubstanz der arsenzersetzenden Schimmelpilze eine Rolle spielt, wie es nach Bouilhac's (56) Untersuchungen bei manchen grünen Algen der Fall sein kann und wie es auch für den Menschen und andere höhere Thiere früher gelegentlich als möglich erklärt worden ist (Ersetzung der Phosphorsäure in den Knochen durch Arsensäure), mag hier ebenfalls als nicht in den Rahmen unseres Themas fallend ausser Betracht gelassen werden.

Interessant ist die Frage, ob die von den arsenzerlegenden Pilzen und speciell vom Penicillium brevicaule gebildeten Arsengase giftig auf den Menschen und andere Säugethiere wirken. Nach den im ersten Theile dieser Abhandlung gegebenen Auseinandersetzungen, denen zu Folge Arsenvergiftungen in Zimmern dadurch entstehen können, dass von



Schimmelpilzen entwickelte arsenhaltige Gase eingeathmet werden, ist diese Frage ohne Weiteres zu bejahen. Gosio hat bereits an sich selbst beim wiederholten Einathmen der von arsenhaltigen Penicillium brevicaule-Culturen exhalirten Knoblauchsdüfte leichte Vergiftungserscheinungen bemerkt. Ebenso empfand der Eine von uns jedesmal, wenn er eine Reihe von riechenden Culturen geprüft hatte, bald darnach leichte Benommenheit, die sich in einem Falle bis zu erheblichen Störungen — Schwindelgefühl und Uebelkeit — steigerte. Jedoch schien bei dieser Person eine besondere Empfänglichkeit vorzuliegen, denn die anderen Individuen, welche uns bei der Geruchsprüfung ihre Mitwirkung liehen, zeigten niemals irgendwie intensivere Beschwerden. Viel zu weit würde man gehen, wenn man behaupten wollte, die biologische Methode mit Zuhülfenahme der Prüfung durch das Riechorgan sei gesundheitsschädlich und deshalb praktisch nicht verwerthbar.

Schwierig ist es, die Giftigkeit der aus Culturen des Penicillium brevicaule entwickelten Arsengase im Thierversuche nachzuweisen. Es dürfte daran die geringe Menge, in der die Gase entstehen und die anscheinend geringe Empfindlichkeit der Versuchsthiere gegen dieselben die Schuld tragen.

Gosio (19, 22) hat allerdings geglaubt, die Giftigkeit der Gase für Mäuse in einfachster Weise bewiesen zu haben; denn eine Maus, in einen mit riechenden Gasen erfüllten Kolben gesetzt, soll nach seiner Beschreibung oft in wenigen Secunden unter Krampfanfällen der Wirkung derselben erliegen. Die Beobachtung an sich ist richtig. Aber die Maus geht nicht unter dem Einflusse der Arsengase ein — dagegen spricht schon der im Verhältniss zu dem chronischen Verlauf der Vergiftungen beim Menschen auffallend schnell eintretende Tod des Thieres —, sondern in Folge von Sauerstoffmangel und Kohlensäureüberfluss in der Kolbenluft. Mehrfache Analysen der Luft in den Culturkolben ergaben uns stets starke Kohlensäureanhäufung in derselben — zwischen 22·55 und 33·75 Procent CO_2 — neben entsprechender Verminderung des Sauerstoffes — 4·74 bis 7·55 Procent O, — beides aus dem Lebensprocess des Pilzes resultirend. Es ist verständlich, dass in einer derart zusammengesetzten Luft, einer wahren Hundsgrottenatmosphäre, eine Maus sofort oder doch in wenigen Minuten unter Erstickungserscheinungen zu Grunde geht. Entfernten wir aber die CO_2 in den Kolben durch Absorption in KOH oder gepulvertem K_2CO_3, so blieben die Mäuse selbst bei 30 Minuten langem Aufenthalt im Kolben am Leben, sobald gleichzeitig so viel Luft zugeführt wurde, dass der Sauerstoffgehalt über 12 Procent betrug. Da der intensive Knoblauchgeruch der Culturen dabei noch immer deutlich wahrzunehmen war, so hatten die Mäuse reichlich Gelegenheit, die arsen-

haltigen Gase einzuathmen, ohne dass jedoch ihr Wohlbefinden dadurch wahrnehmbar beeinträchtigt worden wäre. In gleicher Weise starben die Mäuse auch in Kolben mit arsenfreien Culturen sofort, wenn die Kohlensäure nicht entfernt und Sauerstoff nicht zugeführt wurde; wenn hierfür Sorge getragen wurde, überlebten sie dagegen. — Bemerkenswerth ist bei diesen Beobachtungen, dass das Pilzwachsthum trotz des hohen Kohlensäure- und geringeren Sauerstoffgehaltes in den Kolben ungestört weiter fortschritt.

Wir suchten dann durch andere Versuchsordnung die Giftigkeit der Arsengase für Mäuse zu erweisen. Die stark nach Knoblauch riechende Luft aus mehreren arsenhaltigen Culturkolben wurde mittels Aspirators langsam durch eine horizontal liegende, für die Aufnahme einer Maus eben genügend grosse Glasröhre gesaugt. Durch Nachdringen der atmosphärischen Luft in die Culturkolben trat dabei eine derartige Verdünnung des in ihnen enthaltenden kohlensäurereichen und sauerstoffarmen Gases ein, dass die Athmung des Versuchsthieres nicht behindert war. Die Durchleitung wurde bis zu 5 Stunden fortgesetzt, indessen blieben alle so behandelten Mäuse am Leben. Nochmals sei aber hervorgehoben, dass eine Ungiftigkeit der Arsengase aus diesen negativen Ergebnissen an Mäusen nicht gefolgert werden darf, da es sich immerhin nur um sehr geringe Mengen von Arsengasen handelt, welche die Thiere inhalirt haben. Auch die Menschen, welche Zimmer mit verschimmelten Arsentapeten bewohnt haben, sind immer erst nach tage- und wochenlangem Aufenthalt in denselben erkrankt. Dass wir beim Menschen eher als bei den Mäusen schädlichen Einfluss der Culturgase haben bemerken können, beruht wohl wesentlich darauf, dass der Mensch jede geringe Störung seines Befindens sofort kund geben kann, was die Maus leider nicht vermag, dass ferner der Mensch mit seinem unvergleichlich viel stärkeren Athmungsvolumen ungleich viel grössere Mengen der Gase mit einem Male in sich aufnimmt und dabei vielleicht noch weit empfänglicher für deren Wirkung ist als die Maus.

6. Praktische Brauchbarkeit der biologischen Methode für den Arsennachweis.

Es erübrigt nun noch, unter Benutzung des im Vorangehenden berichteten Beobachtungsmateriales zu besprechen, unter welchen Verhältnissen die biologische Methode des Arsennachweises brauchbar erscheint und was sie im Vergleich mit den dem gleichen Zwecke dienenden chemischen Verfahren zu leisten vermag.

Die fast universelle Anwendbarkeit der biologischen Reaction folgt bereits aus der oben gegebenen Aufzählung der zahlreichen verschiedenartigen Objecte, welche wir mittels des Penicillium brevicaule mit Erfolg auf Arsengehalt untersuchen konnten. Es wurde dort schon darauf hingewiesen, dass ein Gehalt des Untersuchungsmateriales an Substanzen, welche das Pilzwachsthum zu hemmen geeignet sind, nicht unbedingt die Anwendung der Methode ausschliesst, da in vielen Fällen die schädigende Wirkung durch eine einfache Vorbehandlung aufgehoben werden kann, wie Neutralisiren von Säuren und ätzenden Alkalien, Ueberführen von Sublimat in das nicht antiseptisch wirkende Schwefelquecksilber, starkes Verdünnen anderer wachsthumsfeindlicher Stoffe durch Zusatz von vielem Brod u. s. w. Mit Hülfe des letztgenannten Princips würde man im Stande sein, auch Stoffe wie Carbolsäure, Cresole und durch Eindampfen stark concentrirte Urine, bei denen wir mit der Methode nicht nach Wunsch zum Ziele kamen, auf biologischem Wege zu untersuchen. Doch lässt sich nicht verkennen, dass das Verfahren hierbei nicht als besonders zweckmässig zu bezeichnen ist, namentlich wenn das Untersuchungsmaterial sehr geringe Mengen von Arsen enthält, da man dann grosse Quantitäten der zu prüfenden Substanz ansetzen muss, in Anbetracht ihrer entwickelungshemmenden Eigenschaften entsprechende sehr grosse Mengen Brod hinzufügen muss und daher mit Gefässen von durchaus unhandlichem Volumen zu arbeiten gezwungen ist.

Neben ihrer beinahe unbeschränkten Brauchbarkeit hat die biologische Methode den Vorzug einer ausserordentlichen Empfindlichkeit. Sie übertrifft darin die feinsten chemischen Methoden: diejenige von Bettendorf ganz erheblich, die von Marsh und Gutzeit ebenfalls nicht unbeträchtlich. Wir haben oben Beispiele gegeben, in denen der biologische Nachweis sich gegenüber dem chemischen als überlegen erwies. Einen deutlichen Beweis dafür liefert auch ein von Abba (2) angegebener Fall, bei welchem die Prüfung auf Arsen nach Marsh bei Verwendung von 5 ^{qcm} einer Rindshaut negativ ausfiel, während biologisch noch in einem 50fach kleineren Stückchen durch die Geruchsreaction Arsengehalt festzustellen war.

Ein wesentlicher Vortheil der biologischen Methode liegt darin, dass sie nur aus Arsenverbindungen flüchtige und riechende Stoffe bildet, nicht dagegen aus Antimon, Phosphor, Wismuth und Schwefel, Stoffen, die beim Nachweis des Arsens auf chemischem Wege sich störend bemerkbar machen können.

Weiter bietet die Methode die Annehmlichkeit, dass man mit ihr eine grosse Anzahl von arsenverdächtigen Proben gleichzeitig ansetzen und in verhältnissmässig kurzer Zeit erledigen kann. Wir empfanden



dies z. B. sehr angenehm, als es sich darum handelte, unter einer grossen Menge verschiedener Substanzen aus dem Raume des mehrfach erwähnten havarirten Schiffes, in dem eine Arseniktonne undicht geworden war, die arsenhaltigen herauszufinden. Abba (2) konnte innerhalb dreier Tage 142 Häute auf Arsengehalt biologisch untersuchen.

Endlich lässt das biologische Verfahren die beim chemischen Nachweis von Arsen meist nothwendige, zeitraubende und umständliche Zerstörung der organischen Substanz im Untersuchungsmaterial vermeiden.

Als Mangel der Methode ist es zu bezeichnen, dass sie die Menge des in der Untersuchungssubstanz enthaltenen Arsens nicht quantitativ anzeigt, — was von den genannten chemischen Verfahren übrigens auch nur das von Marsh-Berzelius zu leisten vermag. Man ist bei Anwendung der Pilzmethode nur im Stande, anzugeben, welche von einer Reihe im gleichen Wachsthumsstadium befindlicher Culturen mehr, welche weniger Arsen enthalten.

Bei der Anwendung der biologischen Methode wird man sich im Allgemeinen auf die Prüfung mittels des Geruchssinnes beschränken. Dass der entwickelte Geruch specifisch für Arsen und für Jedermann leicht wahrnehmbar ist, wurde bereits eingehend erörtert. Es besteht die Möglichkeit, jederzeit chemisch das Arsen in den riechenden Gasen zu charakterisiren, vorausgesetzt, dass das Untersuchungsmaterial mehr als minimale Bruchtheile eines Milligramms Arsen enthält. Aber es ist selbst bei starker Geruchsentwickelung nöthig, stunden-, ja manchmal tage- und wochenlang die entwickelten Gase zu absorbiren, ehe man mit Sicherheit darauf rechnen kann, chemisch die Anwesenheit von Arsen in ihnen darthun zu können. Will man den chemischen Nachweis urgiren, so wird man also, wenn man Zeitverluste vermeiden will, immer besser thun, denselben direct nach Marsh oder anderen chemischen Verfahren anzustreben.

Die Vortheile der biologischen Methode des Arsennachweises, nämlich ihre fast universelle Anwendbarkeit, ihre bequeme Ausführbarkeit, die nicht an das Vorhandensein grosser Laboratoriumseinrichtungen geknüpft ist, die Haltbarkeit des lebenden Reagens, das mehr als ein Jahr ohne Umzüchtung überdauern kann, die Empfindlichkeit der Reaction und deren leichte Wahrnehmbarkeit, die Möglichkeit, an Culturen, die nur 0·0001 ^{grm} As_2O_3 enthalten, noch wochenlang die Geruchsbildung demonstriren zu können, machen ihre Benutzung für die verschiedensten Zwecke empfehlenswerth. So kann der Arzt, dem Laboratoriumseinrichtung und Gewandtheit in chemischen Untersuchungen fehlt, am Krankenbette und bei pharmakologischen Experimenten, der Chemiker bei Prüfung von Nahrungsmitteln



und Gebrauchsgegenständen sich der Methode bedienen. Selbst bei gerichtlichen Untersuchungen in Vergiftungsfällen kann die biologische Reaction, und wenn auch nur als Vorprüfung, ihre Dienste leisten.

Die in vorstehender Arbeit beschriebenen Experimentaluntersuchungen wurden im staatlichen hygienischen Institut zu Hamburg und mit den Mitteln desselben ausgeführt; für die Erlaubniss dazu sind wir dem Direktor der Anstalt, Hrn. Prof. Dr. Dunbar, zu Danke verpflichtet.

Hamburg, d. 1. Nov. 1899.

Litteratur-Verzeichniss.

1. Abba, Riconoscimento dell' arsenico etc. *Rivista d'Igiene.* 1893. Nr. 23. Ref. Baumgarten's *Jahresbericht.* Bd. IX. S. 445.
2. Derselbe, Ueber die Feinheit der biologischen Methode u. s. w. *Centralblatt für Bakteriologie.* Abth. II. Bd. IV. Nr. 21. S. 806.
3. *Annalen der Staatsarzneikunde.* 1840. V. Jahrg. S. 381. — 1845. X. Jahrg. S. 409.
4. von Basedow, Arsenikdunst in Wohnzimmern. Ausführlich referirt in Schmidt's *Jahrbüchern.* 1846. Bd. LII. S. 89.
5. Baumert, Ueber die Zersetzung von Arsenverbindungen durch Schimmelpilze u. s. w. *Zeitschrift für Naturwissenschaften.* Stuttgart 1899. Bd. LXXI. S. 457. — Bode, Penicillium brevicaule etc. *Ebenda.* S. 460.
6. Berzelius, citirt nach 26, S. 233.
7. Bischoff, Zur Bildung des Arsenwasserstoffes aus arseniger Säure. *Vierteljahresschrift für gerichtl. Medicin.* Neue Folge. 1882. Bd. XXXVII. S. 163. — *Repertorium der analyt. Chemie.* 1883. III. Jahrg. S. 310.
8. Bockelmann, citirt nach 41, S. 31.
9. Bolas, citirt nach 45, S. 22.
10. Bouchardat, s. bei van Hasselt, Die Thiergifte und die Mineralgifte. 2. Aufl., übers. von Henkel. Braunschweig 1862. Bd. II. S. 235.
11. Emmerling, Zur Frage, wodurch die Giftigkeit arsenhaltiger Tapeten bewirkt wird. *Berichte der deutschen chem. Gesellschaft.* 1896. Bd. III. S. 2728. — 1897. Bd. I, S. 1024.
12. Eulenberg, *Die Lehre von den schädlichen und giftigen Gasen.* Braunschweig 1865.
13. Derselbe, *Handbuch der Gewerbehygiene.* Berlin 1876.
14. Fleck, Ueber den Arsengehalt der Zimmerluft. *Zeitschrift für Biologie.* 1872. Bd. VIII. S. 444.
15. Foster, ref. *Chem. Zeitung.* 1880. S. 40.



16. Gaffky, Ein Fall von chronischer Arsenvergiftung in Folge des Gebrauches farbiger Zeichenkreide. *Festschrift des Friedr.-Wilh.-Instituts.* Berlin 1895. S. 453.

17. Giglioli, s. bei Dragendorff, *Die gerichtl. chem. Ermittelung v. Giften.* Göttingen 1895. S. 379 u. 380.

18. Gmelin, *Karlsruher Zeitung*, November 1839; citirt nach *Annalen der Staatsarzneikunde*, 1845, X. Jahrg., S. 409, woselbst ein Gutachten Gmelins vom Jahre 1844 abgedruckt ist.

19. Gosio, Action de quelques moisissures sur les composés fixes d'arsenic. *Archives ital. de Biologie.* 1892. Bd. XVIII. p. 253.

20. Derselbe, *Sul riconoscimento dell' arsenico per mezzo di alcune muffe.* Rom 1892.

21. Derselbe, Die Arsenikatur der Felle in Hinsicht auf die Prophylaxis gegen Bubonenpest. *Hygienische Rundschau.* 1897. Nr. 24. S. 1217.

22. Derselbe, Zur Frage, wodurch die Giftigkeit arsenhaltiger Tapeten bedingt wird. *Bericht der deutschen chem. Gesellschaft.* 1897. Bd. I. S. 1024.

23. Gutachten der wissenschaftl. Deputation für das Medicinalwesen. *Vierteljahrsschrift für gerichtl. Medicin.* 1859. Bd. XVI. S. 8.

24. Halley und Williams, citirt bei 12, S. 416, und bei 55, S. 40.

25. Hallwachs, ref. *Zeitschrift für analyt. Chemie.* 1871. Bd. X. S. 507.

26. Hamberg, Chemische Untersuchungen der Luft in Wohnzimmern mit arsenikhaltigen Tapeten. *Archiv der Pharmacie.* 1875. LIV. Jahrg. S. 233.

27. Derselbe, ref. *Zeitschrift für analyt. Chemie.* 1887. Bd. XXVI. S. 758.

28. Th. Hoh, *Gift u. Contagium.* Leipzig 1862. S 118.

29. Husemann, ref. Virchow-Hirsch's *Jahresbericht.* 1881. Bd. I. S. 413.

30. G. Jaeger, Henke's *Zeitschrift für die Staatsarzneikunde.* 1830. Bd. XX. S. 63, woselbst ältere Litteratur citirt.

31. v. Jaeger, *Die Wirkung des Arsens auf Pflanzen.* Stuttgart 1860.

32. Kirchgässer, Ueber die Vergiftung durch grüne Zimmerfarben. *Vierteljahrsschrift für gerichtl. Medicin.* 1868. N. F. Bd. IX. S. 96.

33. Krahmer, ref. in Schmidt's *Jahrbüchern.* 1852. Bd. LXXVII. S. 175.

34. Louyet, citirt nach Chevallier, Recherches sur les dangers etc. *Annales d'Hygiène.* Série II. 1859. T. XII. p. 76.

35. Markus, Ueber Cultur von Typhus- und Colibacillen in arsenikhaltiger Bouillon. *Centralblatt für Bakteriologie.* Abth. I. Bd. XXIV. S. 384.

36. Morpurgo und Brunner, Ueber die Anwendung der mikrobiologischen Reaction des Arsens in Theerfarbstoffen. *Oesterr. Chem. Zeitung.* 1898. Neue Folge. Bd. I. S. 167.

37. Müntz, *Berichte der deutschen chem. Gesellschaft.* Bd. VIII. S. 134. — Missaghi, *Ebenda.* Bd. IX. S. 83.

38. Nothnagel-Rossbach, *Handbuch der Arzneimittellehre.* 1880. S. 211 und 212.

39. Philipps, citirt nach 28, S. 117.

40. Richter, Untersuchungen des Harns gesunder Personen auf Arsen. *Vierteljahrsschrift für gerichtl. Medicin.* 1898. 3. Folge. Bd. XV. S. 409.

41. Rossbach, *Tod durch arsenhaltige Tapeten oder Vergiftung mit Phosphor.* Jena 1890.

42. Saccardo, *Syllog. fungor.* Bd. IV. p. 84.

43. Sanger, ref. Virchow-Hirsch's *Jahresbericht.* 1894. Bd. I. S. 372. — Weyl's *Handbuch der Hygiene.* Bd. VIII. S. 752.



44. Scherbatscheff, Du temps pendant lequel l'arsenic employé en médecine peut rester dans l'organisme. *Annales d'Hygiène.* 1898. Bd. XXXIX. p. 107.

45. Schmidt, Ueber verschimmelte Tapeten. *Dissertation.* Erlangen 1899.

46. Schmidt, citirt nach 26.

47. C. Schmidt und Bretschneider, citirt nach 26.

48. M. Seidel, *Acute Phosphorvergiftung oder chron. Arsenvergiftung durch einen arsenhaltigen Wandanstrich.* Jena 1890.

49. Sell, Technische Erläuterungen u.s. w. (z. Gesetz v. 5. VII. 1887). *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt.* 1887. Bd. II. S. 232 (S. 265 ff.).

50. Selmi, *Berichte der deutschen chem. Gesellschaft.* 1874. Bd. VII. S. 1642.

51. Shattuck, citirt nach Strassmann. *Lehrbuch der gerichtl. Medicin.* 1895. S. 416.

52. Sonnenschein, *Handbuch der gerichtl. Chemie.* Berlin 1869. S. 153.

53. Thoinot u. Brouardel, *Sem. méd.* 23. März 1898. S. 126.

54. *Verhandlungen des Vereins für Staatsarzneikunde in Berlin 1855.* Hft. 1.

55. Wittstein, Ueber die Schädlichkeit der, arsenikalische Farben enthaltenden Anstriche und Tapeten. *Archiv der Pharmacie.* 1860. 2. Reihe. Bd. CXIV. S. 36.

56. Bouilhac, ref. Virchow-Hirsch's *Jahresbericht.* 1894. Bd. I. S. 376.

57. Chevallier. Recherches sur les dangers etc. *Annales d'Hygiène.* 1859. Série II. Bd. XII. p. 76.

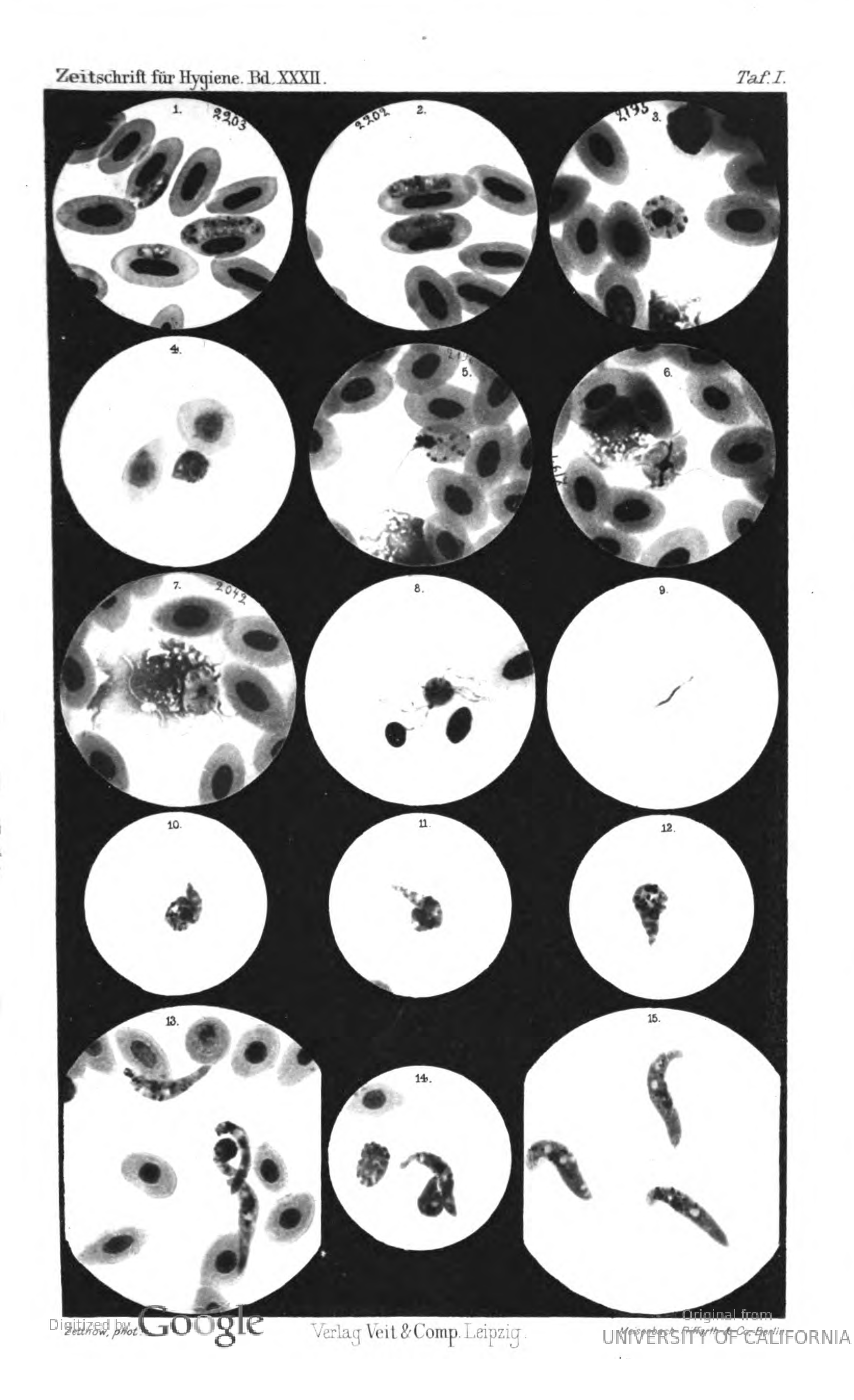
58. Dragendorff, *Die gerichtl. chem. Ermittelung von Giften.* Göttingen 1868. S. 46.

59. Krahmer, citirt nach 49. S. 49. Aehnliche Ansichten äussert Krahmer auch in seinem *Handbuch der Staatsarzneikunde.* Halle 1874—79. Bd. II. S. 451, 455 und Bd. III. S. 586 ff.

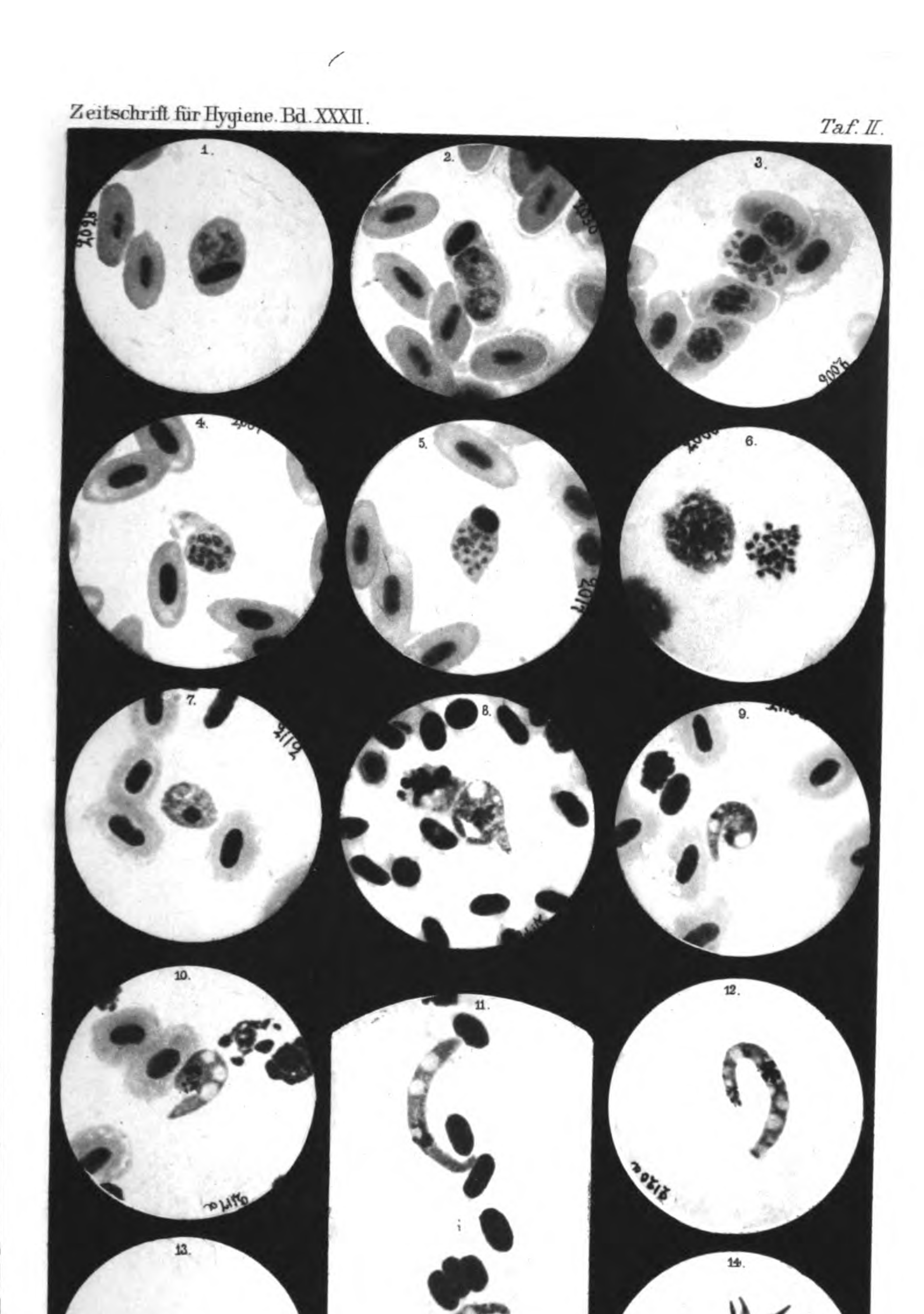
60. Schon 1817 hat v. Schuckmann gerathen, mit Arsengrün getünchte Zimmerwände vor dem Abschaben anzufeuchten, um Verstäubung des Arsens zu verhüten. S. Krahmer, *Handbuch der Staatsarzneikunde,* Halle 1876, Bd. II, S. 451. Eine entsprechende Verordnung für Berlin s. *Jahrb. d. Staatsarzneikunde.* 1817. Bd. IX. S. 259.

61. Wie es scheint, hat Oppenheimer 1859 zum ersten Male diesen Nachweis erbracht. Vergl. Fabian, Chem. Beiträge zur Geschichte der chronischen As-Vergiftungen u. s. w. *Archiv der Pharmacie.* 1860. 2. Reihe. Bd. CIII. S. 257 (266).





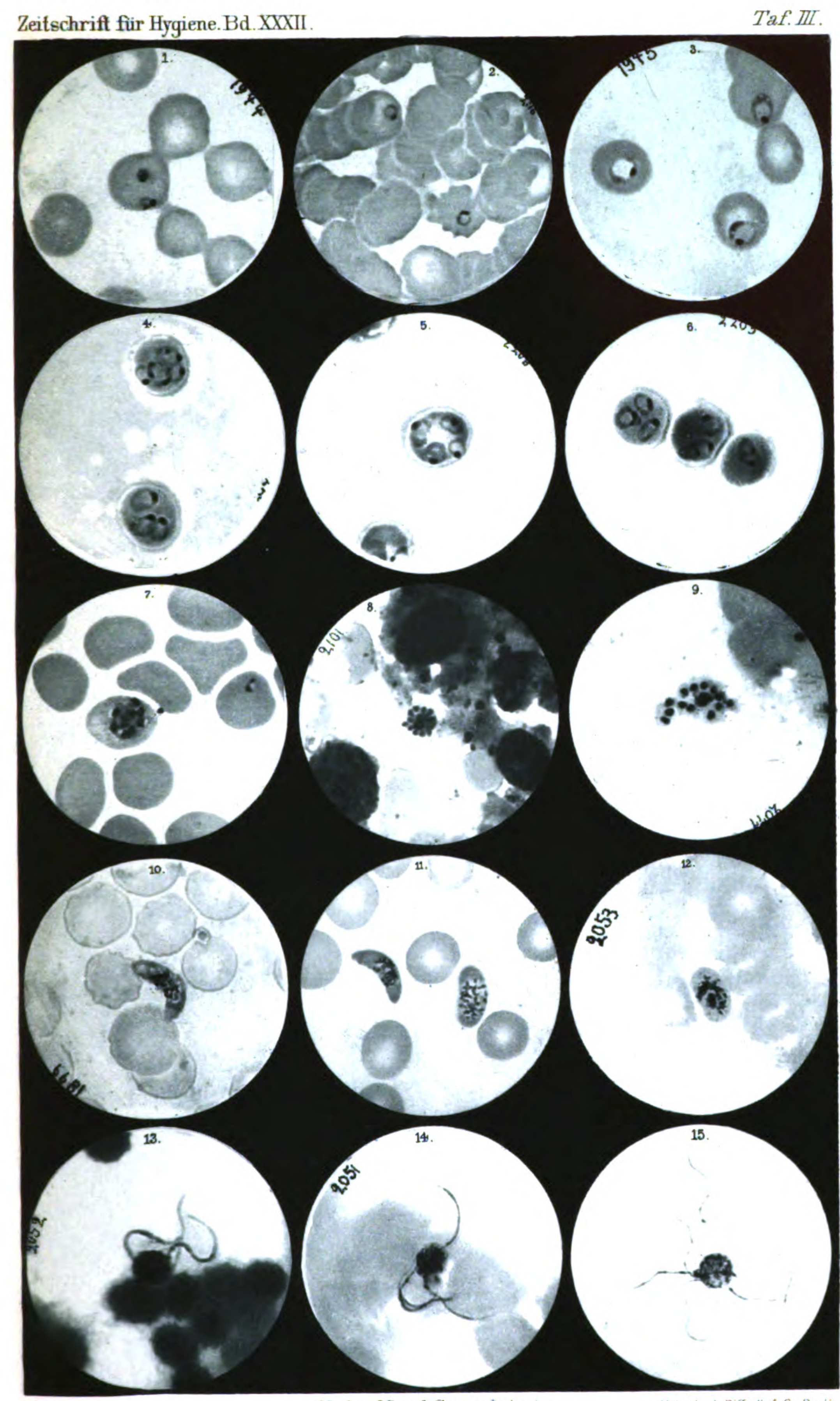
Zettnow, phot. Verlag Veit & Comp. Leipzig. Meisenbach, Riffarth & Co. Berlin.



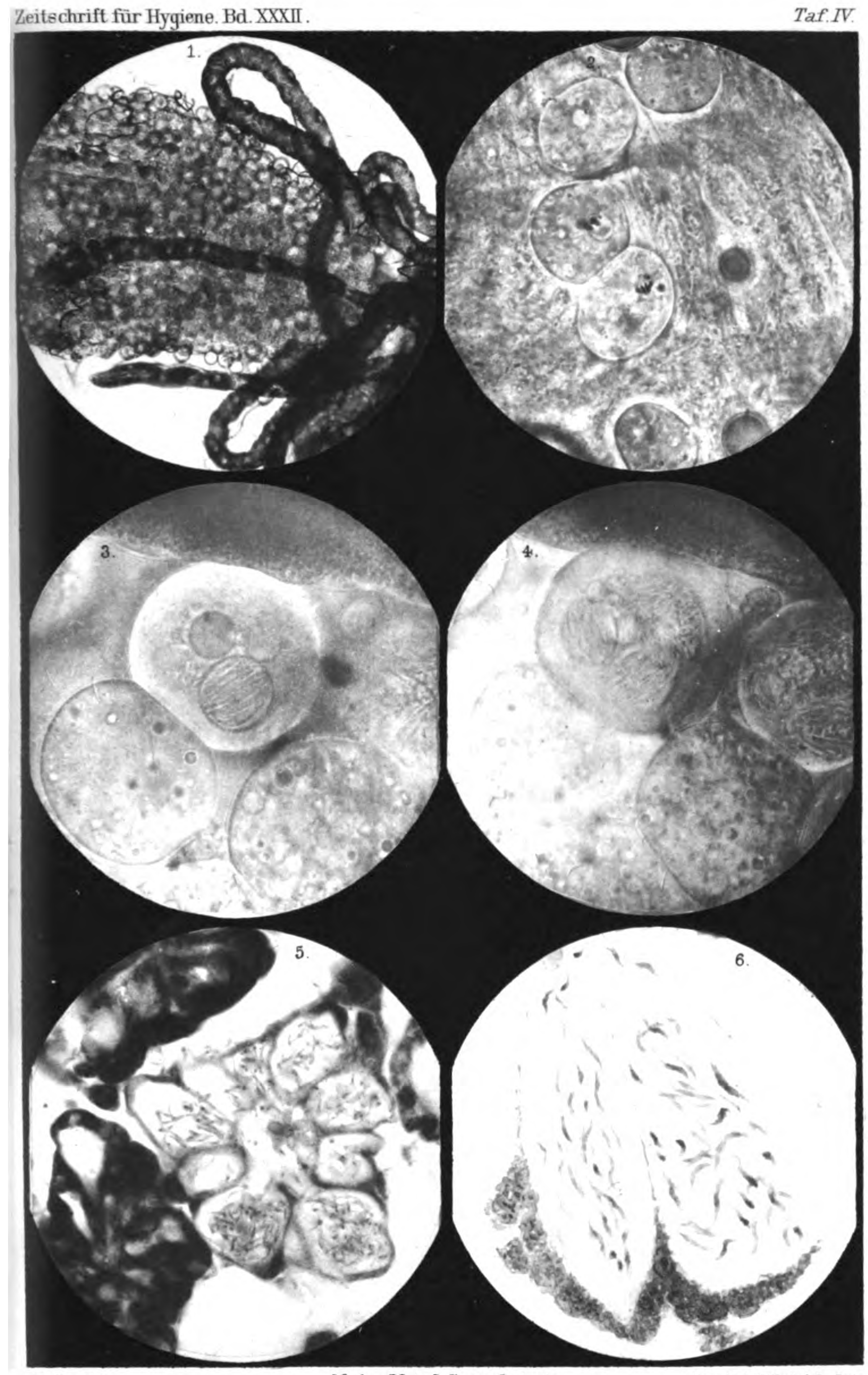
Zettnow, phot.

Verlag Veit & Comp. Leipzig

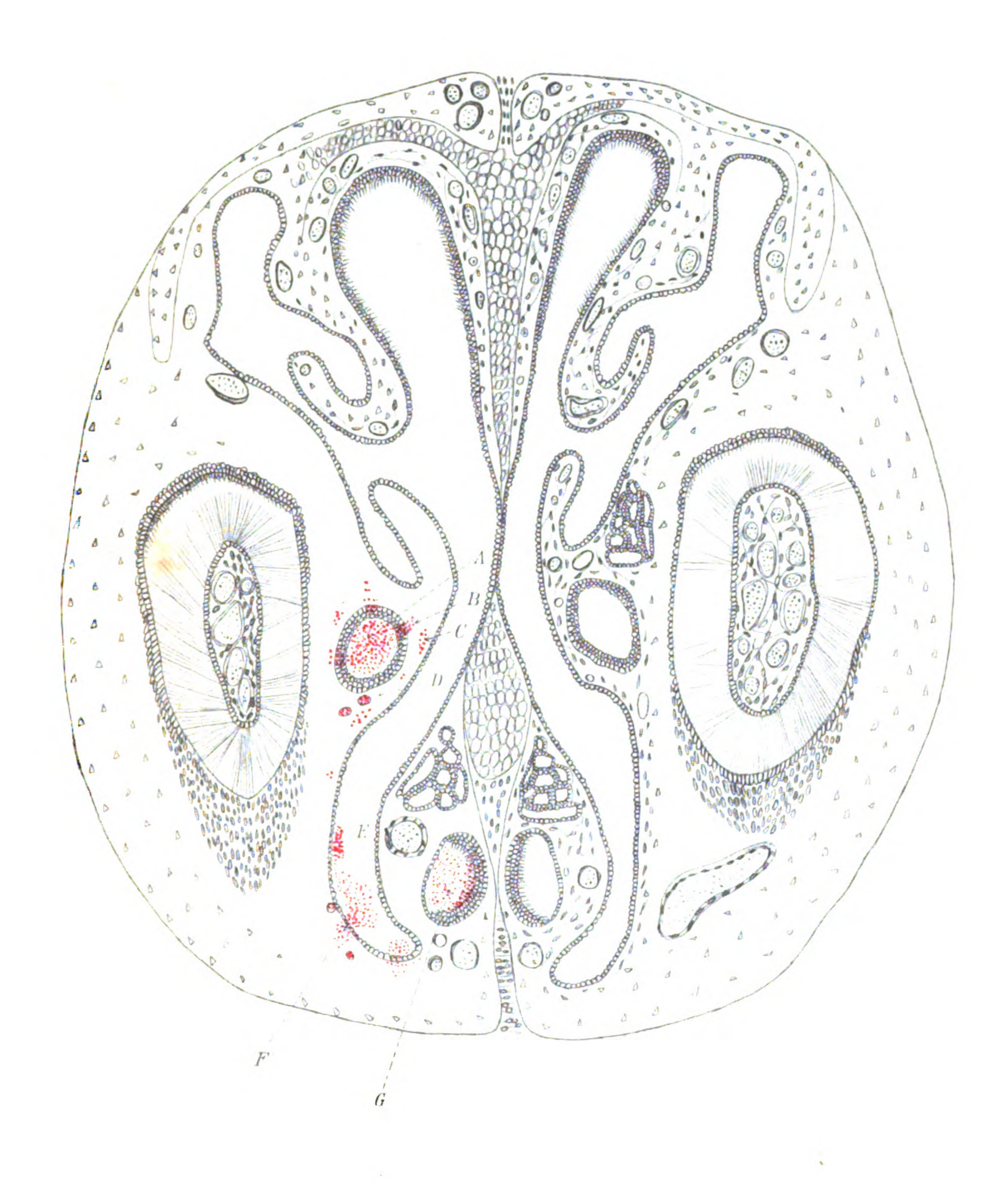
Meisenbach Riffarth & Co. Berlin



Zettnow, phot. Verlag Veit & Comp. Leipzig. Meisenbach Riffarth & Co. Berlin.



Pfeiffer, phot. Verlag Veit & Comp. Leipzig. Meisenbach Riffarth & Co. Berlin



Veit & Comp.

Wölfnitz

Friedrich August Platz

Friedrich August Str.

Prinzess Luisen Str.

Luisen Haus

Lerchenberg

Brabschützer Str.

Kirch Str.

Dorf Str.

Volks Bad

Gohliser Str.

Burgk Str.

Pestewitzer Str.

Hochbehälter u. Wasserwerk

Altfrankener Str.

Grund Str.

Potschappler Str.

Habsburger Str.

Dorf Pl.

Friedens Kirche

Schul Str.

Schule

Stadtgut

Germania Str.

Werner Str.

Columbus Str.

Werner Platz

Werner Br.

Gohliser Str.

Garten Str.

Dresdener Strasse

Falken Str.

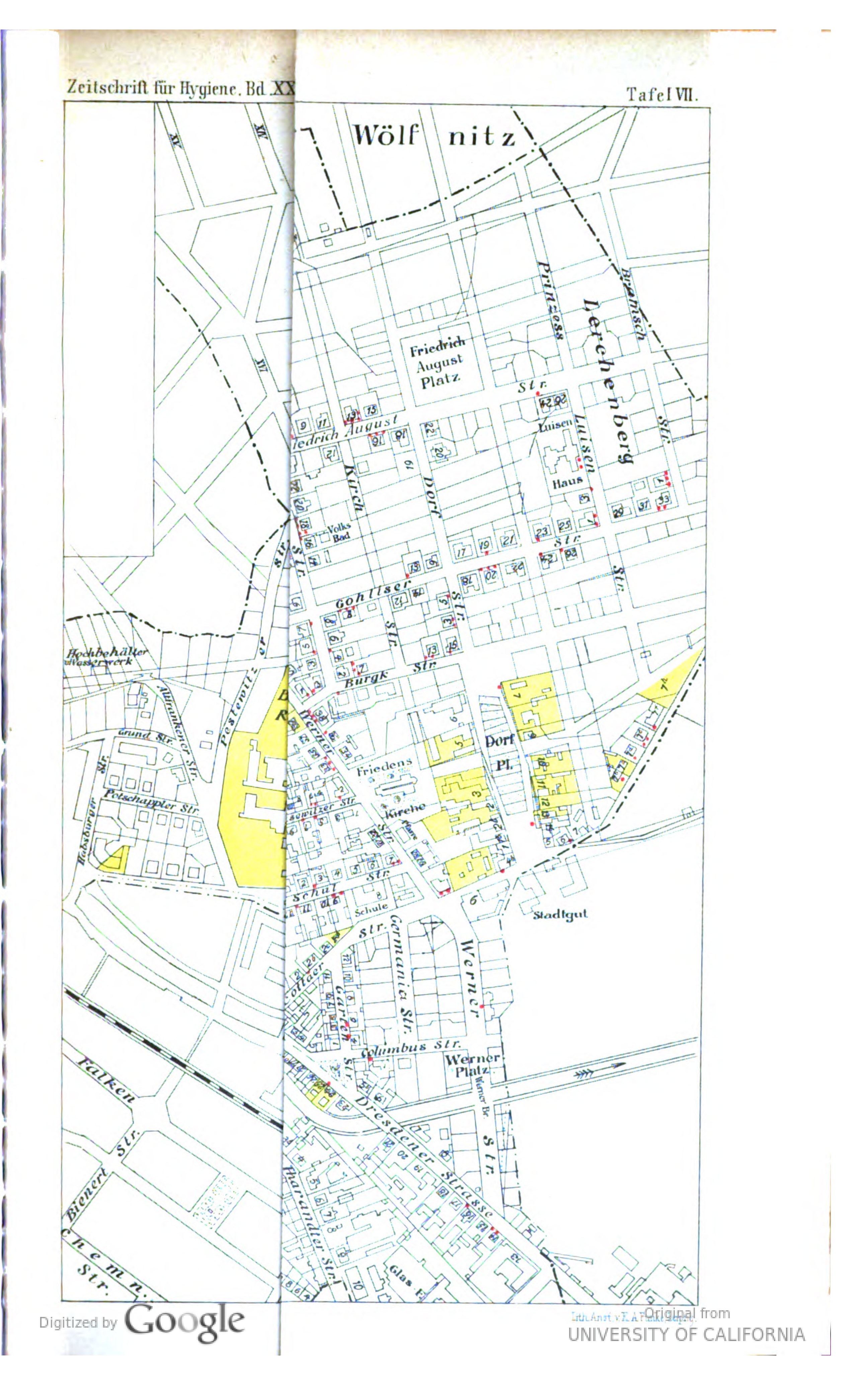
Bienert Str.

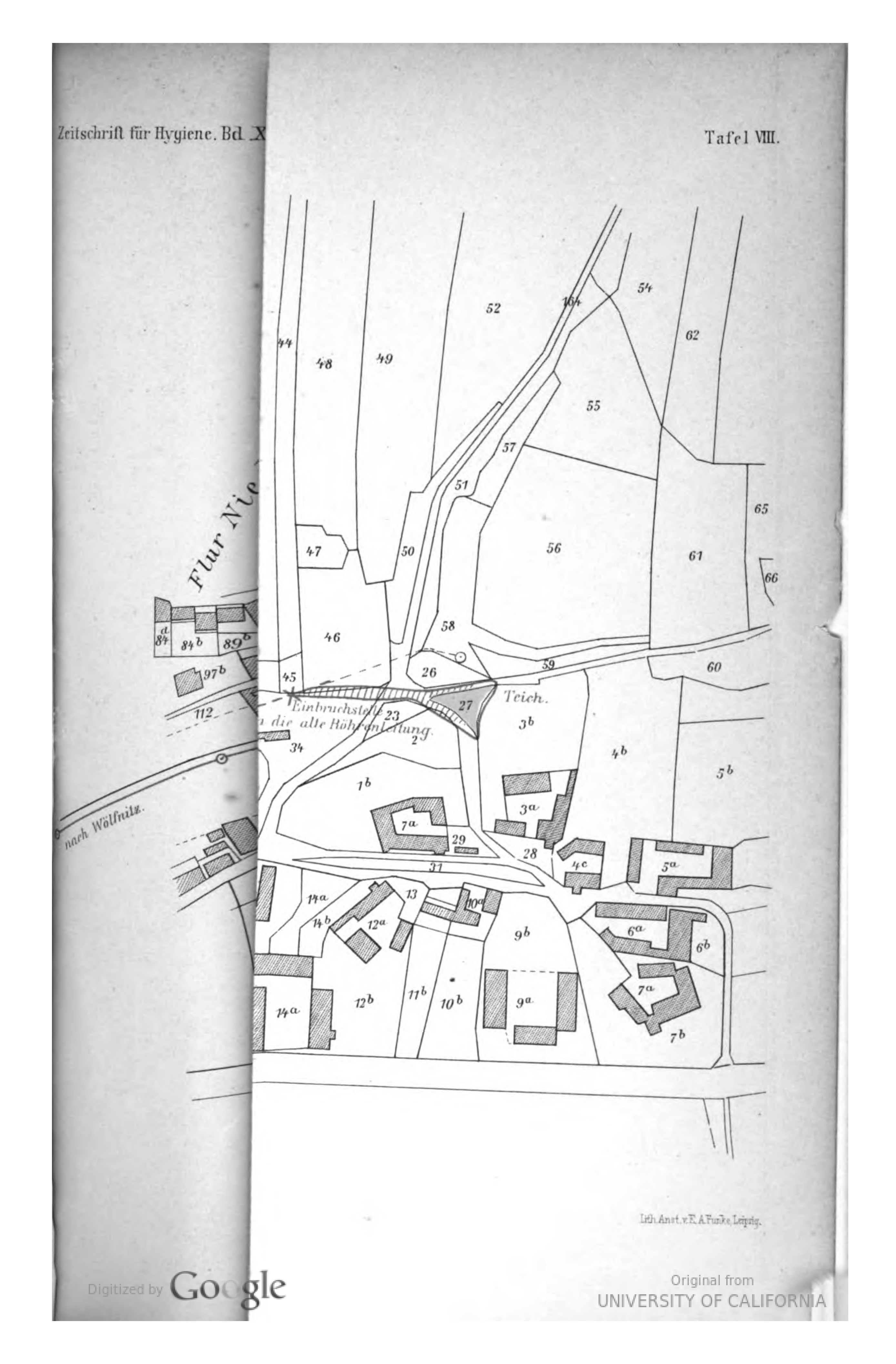
Chemn. Str.

Tharandter Str.

Glas Str.

Lith. Anst. v. F. A. Funke, Leipzig.


Wölfnitz
Friedrich August Platz
Prinzess
Lerchenberg
Luisen
Luisen Haus
Volks Bad
Kirch
Dorf
Gohliser Str.
Burgk Str.
Hochbehälter Wasserwerk
Pesterwitz Str.
Grund Str.
Potschappler Str.
Friedens Kirche
Dorf Pl.
Schul Str.
Schule
Germania Str.
Werner Str.
Stadtgut
Columbus Str.
Werner Platz
Dresdener Strasse
Falken Str.
Bienert Str.
Chemn. Str.
Tharandter Str.


Flur Nie
nach Wölfnitz.
Einbruchstelle
in die alte Röhrenleitung.
Teich.
Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig.

